UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DES SCIENCES

THESES

présentées à la Faculté des Sciences de Montpellier

pour obtenir le grade de Docteur - Ingénieur

par

Alain DONCHE

Licencié ès - Sciences

Ingénieur Chimiste E.N.S.C.M.

1ère THESE : **SYNTHESE ET REACTIONS DE COMPOSES 1,2 DISUBSTITUÉS EN SERIES CYCLOHEXÉNIQUE ET BICYCLE 2,2, HEPTÉNIQUE.**

2ème THESE : **PROPOSITIONS DONNEES PAR LA FACULTE.**

Soutenues le Février 1965 devant la Commission d'examen

Jury : MM. M. MOUSSERON Président

H. CHRISTOL, J. ROUZAUD } Examinateurs

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DES SCIENCES

THESES

présentées à la Faculté des Sciences de Montpellier

pour obtenir le grade de Docteur - Ingénieur

par

Alain DONCHE

Licencié ès - Sciences

Ingénieur Chimiste E.N.S.C.M.

1ère THESE : **SYNTHESE ET REACTIONS DE COMPOSES 1, 2, DISUBSTITUÉS EN SERIES CYCLOHEXÉNIQUE ET BICYCLE 2,2, HEPTÉNIQUE.**

2ème THESE : **PROPOSITIONS DONNEES PAR LA FACULTE.**

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

Soutenues le Février 1965 devant la Commission d'examen

Jury : MM. **M. MOUSSERON** Président

H. CHRISTOL, **J. ROUZAUD** } Examinateurs

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555624_0019

FACULTE DES SCIENCES DE MONTPELLIER

LISTE DES PROFESSEURS

DOYEN : B. CHARLES

ASSESSEURS : R. JOUTY - I. ASSENMACHER

DOYEN HONORAIRE : P. MATHIAS

PROFESSEURS HONORAIRES : R. JACQUES, E. TURRIERE, J. GRANIER, M. CASTERAS, J. SOULA, E. CARRIERE, G. DENIZOT

PROFESSEURS TITULAIRES :

M. MOUSSERON	Chimie
L. EMBERGER	Botanique
Ch. BOUHET	Physique
P. MATHIAS	Zoologie et Biologie Générale
J.P. ROIG	Physique
P. CHATELAIN	Minéralogie et Cristallographie
Melle O. TUZET	Zoologie et Biologie Générale
Mlle G. CAUQUIL	Chimie
M.G. COUCHET	Mécanique Supérieure
M.J. SALVINIEN	Chimie-Physique
Mlle A.M. VERGNOUX	Physique
M. J. AVIAS	Géologie
M. P. VIELES	Chimie
M.J. RABINOVITCH	Physique (C.S.U.)
M.E. KAHANE	Chimie Biologique
M. J.J. MOREAU	Mécanique Rationnelle
M.B. CHARLES	Mathématiques Pures
M. J. MOTTE	Botanique
M. R. JOUTY	Physique
M.R. LEGENDRE	Zoologie
M.C. CHALIN	Physique
M. I. ASSENMACHER	Physiologie Animale
M. B. PISTOULET	Physique
M. Ch. ROUMIEU	Analyse Supérieure
M.A. POTIER	Chimie Minérale
M. R. LAFONT	Physique
M. R. JACQUIER	Chimie
M. J. FALGUEIRETTES	Minéralogie
Mme J. CHARLES	Mathématiques

M.P. CAILLON ..... Physique
M.J. ROUZAUD ..... Chimie
M. Ch. SAUVAGE ..... Botanique
M.P. DUMONTET ..... Physique
M. H. CHRISTOL ..... Chimie

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

Mme M. de POUCQUES ..... Botanique (C.S.U.)
M.P. MURAOUR ..... Géophysique Appliquée
Mme M. LAFON ..... Mathématiques
M.M. MATAUER ..... Géologie
M.G. TOURNE ..... Chimie
M.L. EUZET ..... Zoologie (C.S.U.)
M.J. REMY ..... Géologie
Mme G. VERNET ..... Biologie Animale
M.H. ANDRILLAT ..... Astronomie
M.P. DEMANGEON ..... Géologie
M.A. BONNET ..... Botanique
M. J.P. LAFON ..... Mathématiques
M.C. DELOUPY ..... Physique
M.L. GRAMBAST ..... Botanique
M.A. SAVELLI ..... Physique

MAITRES DE CONFERENCES :

Mlle N. PIREYRE ..... Botanique
Mme Ch. DUBOUL-RAZAVET ..... Géologie (C.S.U.)
M.E. GROUBERT ..... Physique
Mme H. GUASTALLA ..... Biologie Physico-Chimique
M.A. STEINER ..... Psychophysiologie
M.G. LAMATY ..... Chimie
M.R. GAUFRES ..... Chimie
M.F. PROUST ..... Géologie
M.A. BASSOMPIERRE ..... Physique
M.A. MARTINEAU ..... Mathématiques
M.R. MARTY ..... Physiologie Animale
M.M. MAURIN ..... Chimie
M. J.J. SOULIER ..... Chimie (C.S.U.)
M.J. PARIS ..... Biologie Animale (C.S.U.)
M.P. MOLINO ..... Mathématiques (C.S.U.)

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

M. LEFRANC ..... Mathématiques
M. A. STURER ..... Mathématiques
Mlle A. BAILLETTE ..... Mathématiques (C.S.U.)

SECRETAIRE PRINCIPAL

M.E. SIAU

A MA FEMME

A MA FILLE

A MES PARENTS

A Monsieur le Professeur MOUSSERON, Professeur à la Faculté des Sciences de Montpellier, Directeur de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier.

Membre correspondant de l'Académie des Sciences.

A Monsieur le Professeur CHRISTOL, Professeur à la Faculté des Sciences de Montpellier.

A Monsieur le Professeur ROUZAUD, Professeur à la Faculté des Sciences de Montpellier.

AVANT-PROPOS

Ce travail a été effectué à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier, dirigée par Monsieur le Professeur MOUSSERON. La qualité de son enseignement a grandement contribué à mon orientation vers la Chimie Organique. Je tiens à lui exprimer ma profonde gratitude pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de présider le jury de cette thèse.

Mes remerciements s'adressent également à Monsieur le Professeur CHRISTOL. Il m'a initié à la recherche et patiemment guidé dans la réalisation de ce travail. Son inlassable activité de chercheur restera toujours pour moi un exemple. Je suis heureux de lui dire ma profonde reconnaissance.

Je remercie Monsieur le Professeur ROUZAUD qui a aimablement accepté de juger cette thèse et a guidé la réalisation de mon second sujet.

Mes remerciements s'adressent également à Mademoiselle PLENAT pour l'expérience et les connaissances qu'elle a maintes fois mises à ma disposition.

Je remercie amicalement mes camarades de laboratoire qui ont rendu agréable l'exécution de ce travail et tous ceux qui en ont facilité la réalisation, notamment les services de microanalyse et de spectrographie.

Ma reconnaissance va enfin au Centre National de la Recherche Scientifique qui m'a donné les moyens de réaliser cette thèse.

A.D.

INTRODUCTION

Le nitrile γ-chloro β-hydroxybutyrique, composé de fabrication industrielle, constitue le point de départ de ce travail. Nous nous sommes particulièrement intéressés à son produit de déshydratation, le nitrile γ-chlorocrotonique, afin d'en étudier les possibilités d'emploi dans la réaction de Diels-Alder. Les résultats obtenus nous ont encouragés à étendre cette synthèse à une série plus complète de nitriles et esters crotoniques γ-substitués, également isolée à partir du nitrile γ-chloro β-hydroxybutyrique. La condensation diénique a permis la préparation de composés cyclohexèniques et bicyclohepténiques disubstitués nouveaux. Ce premier point résolu, l'aspect stéréochimique de ces additions a retenu notre attention. Nous nous sommes attachés à établir la structure des esters et nitriles de condensation, particulièrement en série bicyclohepténique. Ce développement constitue le premier chapitre de notre thèse.

Dans une deuxième étape de notre travail, nous avons soumis les nitriles et esters cycliques à un certain nombre de réactions aboutissant régulièrement à une hétérocyclisation. Cet aspect de leur réactivité fait l'objet d'un second chapitre où seront étudiées successivement des hydrolyses, réductions et époxydations.

Enfin, nous présentons dans une dernière partie une nouvelle synthèse de composés cyclohexaniques disubstitués utilisant au départ la condensation diénique de la base de Mannich de la cyclohexanone.

CHAPITRE PREMIER

COMPOSES Δ-4 CYCLOHEXENIQUES DISUBSTITUES EN 1,2

COMPOSES Δ-5 BICYCLO (2,2,1) HEPTENIQUES DISUBSTITUES EN 2,3

I. SYNTHESE DES NITRILES ET ESTERS CROTONIQUES γ-SUBSTITUES

Les nitriles et esters crotoniques γ-substitués utilisés au cours de ce travail, ont pour origine commune le nitrile γ-chloro β-hydroxybutyrique. Ce composé nous a été gracieusement fourni par la société SAPCHIM-FOURNIER-CIMAG que nous remercions très vivement pour l'aide qu'elle nous a ainsi apportée.

Deux méthodes de synthèse, utilisant le nitrile γ-chloro β-hydroxybutyrique, permettent d'accéder au nitrile γ-chlorocrotonique 1. L'une nécessite deux étapes, l'acétylation de l'alcool suivie de la pyrolyse de l'acétate formé (1). La seconde est la déshydratation directe de l'alcool par l'anhydride phosphorique (2,3). Nous avons opté pour la seconde voie et mis au point une technique de déshydratation sur anhydride phosphorique qui puisse nous assurer le meilleur rendement en nitrile éthylénique 1.

$$ClCH_2\text{-}CHOH\text{-}CH_2\text{-}CN \longrightarrow ClCH_2\text{-}CH{=}CH\text{-}CN \quad \underline{1}$$

L'étude infrarouge de ce nitrile fournit les résultats suivants : ν (C≡N)=2232 cm^{-1}, ν (C=C)=1645 cm^{-1}. La vibration de déformation hors du plan $\overset{H}{\diagdown}C{=}C\underset{H}{\diagup}$ est reconnaissable par une bande située à 965 cm^{-1}. Cette valeur indique de façon caractéristique la structure trans du nitrile 1. Cette étude concorde avec celle réalisée par BRUYLANTS et VAN DER STRAETEN (4), et WILDE-DELVAUX (5) sur

le nitrile γ-chlorocrotonique trans comparé à son isomère cis, aux nitriles chlorovinylacétique cis et trans et au nitrile glutaconique trans.

Les données spectrographiques fournies par WILDE-DELVAUX à ce propos, sont en accord avec celles que nous apport[illegible] l'étude des nitriles crotoniques préparés par la suite. La position de la bande caractéristique du groupe - C≡N, généralement située à 2252 cm^{-1}, est déplacée à 2232 cm^{-1} par conjugaison avec la liaison éthylénique. La fréquence d'absorption de celle-ci dépend de sa conjugaison et de l'isomérie cis-trans. Ainsi les nitriles crotoniques trans absorbent entre 1637 et 1647 cm^{-1} et leurs isomères cis entre 1623 et 1629 cm^{-1} La position des vibrations de déformation plane du groupe - CH= cis ou trans est plus difficile à reconnaître. Par contre, la bande de vibration de déformation hors du plan se situe aisément par son intensité. WILDE-DELVAUX la note à 965 cm^{-1} pour les nitriles crotoniques trans et entre 740 et 800 cm^{-1} pour les isomères cis.

Nous référant à ces résultats, nous avons étudié le nitrile γ-acétoxycrotonique 2. Il est préparé aisément par acétylation du nitrile γ-chlorocrotonique (1).

$$ClCH_2\text{-}CH{=}CH\text{-}CN \longrightarrow AcOCH_2\text{-}CH{=}CH\text{-}CN$$

1 2

KURTZ (1) et DUCHER (6) ont attribué à ce composé une configuration trans. Son spectre IR en apporte la confirmation. La bande caractéristique de la liaison éthylénique est située à 1645 cm^{-1} et celle de la vibration de déformation $\overset{H}{\diagdown}C{=}C\overset{}{\diagdown}_{H}$ hors du plan à 953 cm^{-1}, ce qui démontre la structure trans du composé. On remarque également à 2232 cm^{-1}, la bande attendue pour un nitrile conjugué avec une double liaison.

Afin d'approfondir l'aspect réactionnel de la condensation des

nitriles crotoniques γ- substitués dans la réaction de Diels, nous avons envisagé la préparation de deux nitriles supplémentaires, le nitrile glutaconique 3 et le nitrile γ-hydroxycrotonique 4. Diverses voies sont offertes pour isoler le premier. La déshydratation par l'anhydride phosphorique du nitrile γ-cyano β-hydroxybutyrique (7,8) et la désacétylation thermique du nitrile γ-cyano β-acétoxybutyrique (9) conduisent également au nitrile 3. Mais si dans le premier cas le rendement est médiocre, la seconde méthode aboutit au mélange des isomères du glutaconononitrile. Nous l'avons donc préparé par cyanuration du nitrile γ-chlorocrotonique (1). Cette synthèse a présenté les garanties de stéréospécificité que nous espérions.

$$ClCH_2-CH=CH-CN \longrightarrow CN-CH_2-CH=CH-CN$$

1 3

Le spectre IR du nitrile glutaconique isolé est bien celui d'un composé de configuration trans, identique à celui publié par WILDE-DELVAUX (5). On note la bande de vibration de la liaison éthylénique à 1640 cm^{-1} et celle de déformation hors du plan à 973 cm^{-1}. L'effet de conjugaison subi par la fonction nitrile est ici facile à distinguer. On relève deux bandes, à 2232 et 2257 cm^{-1}, correspondant respectivement aux fonctions nitriles conjugué et non conjugué.

Le nitrile γ-hydroxycrotonique 4 est le résultat du traitement du nitrile γ-chloro β-hydroxybutyrique en milieu basique (10).

$$ClCH_2-CHOH-CH_2-CN \longrightarrow HOCH_2-CH=CH-CN$$

4

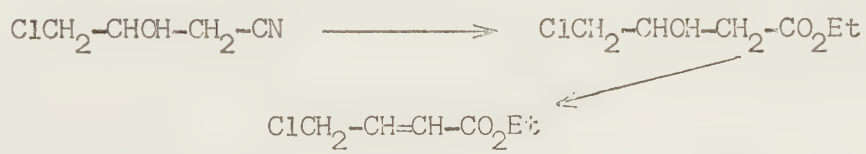
L'examen du spectre IR de ce nitrile indique la présence de l'hydroxyle sous la forme d'une forte bande d'association intermoléculaire à 3380 cm^{-1}. Le déplacement de la bande du nitrile à 2228 cm^{-1} est significatif de sa conjugaison. La structure trans du nitrile 4,

comme celle des trois nitriles étudiés jusqu'ici, est prouvée par la bande de liaison éthylénique à 1637 cm^{-1} et celle de déformation hors du plan à 938 cm^{-1}. On ne remarque aucune bande dans la région 740 - 800 cm^{-1}, qui puisse prouver la présence d'isomère cis. Cette configuration trans est également celle que RAMBAUD (11) estime devoir reconnaître au nitrile 4. En effet le traitement du nitrile γ-hydroxycrotonique 4 par le chlorure de thionyle et par l'anhydride acétique,

4

le conduit à isoler respectivement l'isomère trans du nitrile γ-chloro- et β-acétoxycrotonique.

Il nous a semblé intéressant de compléter cette série de nitriles crotoniques γ-substitués par quelques esters crotoniques, le nitrile γ-chloro β-hydroxybutyrique se prêtant à la préparation du γ-chlorocrotonate d'éthyle (12). En effet l'hydrolyse acide en milieu alcoolique du nitrile γ-chloro β-hydroxybutyrique conduit au γ-chloro β-hydroxybutyrate d'éthyle qui est ensuite déshydraté en γ-chlorocrotonate d'éthyle 5 par l'anhydride phosphorique.



5

On a longtemps considéré que cette synthèse fournissait un ester crotonique souillé de γ-chlorovinylacétate (12). Cette affirmation a été contestée par RAMBAUD (13,14) qui établit que la déshydra-

tation favorisait la formation prédominante de l'isomère trans du γ-chlorocrotonate d'éthyle. Cet ester est cependant impur. La spectrographie RAMAN permet à cet auteur de mettre en évidence la présence, non de γ-chlorovinylacétate mais de faibles quantités de γ-chlorocrotonate cis et de buténolide accompagnant l'ester 5. Un tel inconvénient n'a pu être éliminé par le biais d'autres réactions. Ainsi la désacétylation thermique du γ-chloro β-acétoxybutyrate d'éthyle conduit également au mélange des esters éthyléniques isomères et du buténolide (15).

Le γ-chlorocrotonate que nous avons isolé est bien un mélange. Il est même accompagné en queue de distillation d'acide γ-chlorocrotonique trans, F = 83°. Après deux rectifications du produit, l'examen de son spectre I.R. permet d'identifier l'ester trans prédominant (ν (C=O)= 1720 cm^{-1}, ν (C=C)= 1657 cm^{-1}) par une forte bande de vibration de déformation hors du plan à 973 cm^{-1}. Une faible bande à 804 cm^{-1} peut correspondre à la présence d'une petite quantité de son isomère cis. Enfin une seconde bande carbonyle située à 1772 cm^{-1} indique que le buténolide est effectivement présent dans le mélange, en faible quantité également. Il est d'ailleurs aisément éliminé du γ-chlorocrotonate d'éthyle par filtration du mélange sur colonne d'alumine, la bande caractéristique de la γ-lactone disparaissant alors du spectre du γ-chlorocrotonate 5.

Nous avons préparé en dernier lieu un homologue de l'ester 5, le γ-bromocrotonate d'éthyle 6. Sa synthèse s'effectue par action du N-bromosuccinimide sur le crotonate d'éthyle (16).

$$CH_3-CH=CH-CO_2Et \longrightarrow BrCH_2-CH=CH-CO_2Et$$

6

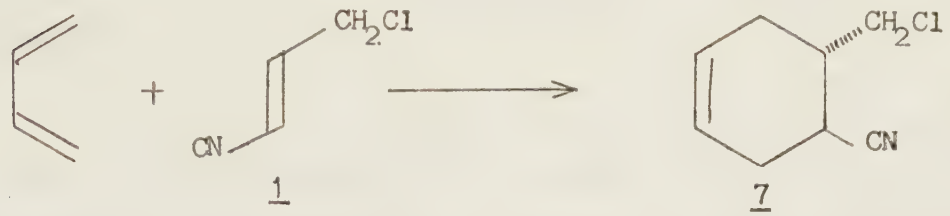
Cette opération conduit également au mélange d'esters isomères et de buténolide (ν (C=O)=1772 cm^{-1}) en très faible quantité. Le

γ-bromocrotonate trans, caractérisé par une bande à 972 cm^{-1}, est cependant prédominant dans le mélange, l'isomère cis apparaissant très faiblement à 807 cm^{-1}.

II. REACTION DE DIELS ENTRE LES NITRILES ET ESTERS CROTONIQUES ET LE BUTADIENE

La réaction de Diels entre les esters et nitriles crotoniques γ-substitués et le butadiène nous est apparue comme une voie d'accès commode à une nouvelle série de composés cyclohexéniques disubstitués. En plus de l'intérêt qu'offrait cette synthèse, elle devait permettre d'étudier un aspect de la réactivité des nitriles et esters crotoniques γ-substitués au cours d'une condensation. On connaît en effet le comportement d'un certain nombre de diénophiles de structure voisine. Ainsi des composés acryliques tels que l'acrylonitrile, l'acroléine, l'acrylate d'éthyle, sont d'excellents diénophiles dans une réaction de Diel. L'activation de la liaison éthylénique est due, on le sait, à la présence des groupements porteurs d'électrons π en α de cette liaison. On connaît également l'abaissement notable de réactivité du diénophile que provoque l'introduction d'un groupement méthyle en α de la liaison éthylénique. Les nitrile et aldéhyde crotoniques par exemple ou le crotonate d'éthyle exigent pour réagir des conditions opératoires plus énergiques que les composés acryliques correspondants. Il était donc intéressant d'étudier la réactivité de composés crotoniques γ-substitués, cette réactivité pouvant être soumise à d'autres facteurs. Ainsi si l'on utilise les nitrile et ester crotoniques γ-chlorés, on pourrait s'attendre, en plus d'un encombrement stérique, à une désactivation du diénophile provoquée par la présence d'un halogène en α de la liaison éthylénique. Un tel effet doit théoriquement gêner la condensation diénique.

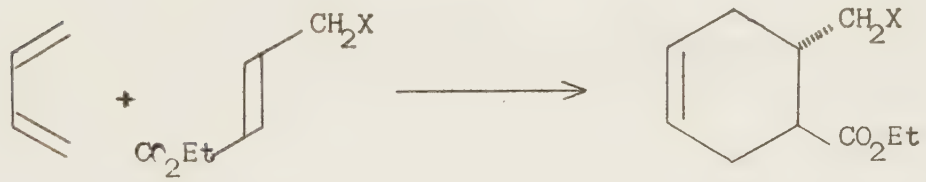
Nous avons pu constater que son influence était en réalité négligeable. La condensation du nitrile γ-chlorocrotonique 1 s'est effectuée dans des conditions satisfaisantes. Le rendement est de 62 % et reproductible. On isole le Δ-4 chlorométhyl-2 cyano-1



1 7

cyclohexène 7 dont le spectre IR présente la bande caractéristique de la fonction nitrile à 2245 cm^{-1}. Les données concernant la liaison éthylénique sont les suivantes : ν (-CH=)=3030 cm^{-1}, ν (C=C)=1655 cm^{-1}.

Soumis à des conditions analogues de condensation, le γ-chlorocrotonate d'éthyle 5 et le butadiène fournissent le Δ-4 chlorométhyl-2 cyclohexène carboxylate d'éthyle 8. Le rendement est identique au précédent. Le spectre IR de cet ester indique la présence de la fonction carbonyle à 1722 cm^{-1} et de la liaison éthylénique par les bandes suivantes : ν (-CH=)=3029 cm^{-1}, ν (C=C)=1653 cm^{-1}.



5. X = Cl
6. X = Br

8. X = Cl
9. X = Br

Il faut noter que l'ester 8 a généralement été préparé à partir de γ-chlorocrotonate souillé de buténolide. Dans ce cas, le composé d'addition obtenu présente dans son spectre IR une faible bande

à 1778 cm^{-1} caractéristique d'une γ-lactone. Cette bande disparaît totalement après purification de l'ester par filtration sur colonne d'alumine. Nous avons également préparé l'ester 8 à partir d'un échantillon de γ-chlorocrotonate exempt de buténolide. Dans ce cas, le spectre IR du composé d'addition ne présente évidemment pas de bande lactonique.

Nous avons pu constater un résultat analogue au cours de la condensation du butadiène et du γ-bromocrotonate d'éthyle 6, également souillé de buténolide. Le bromoester obtenu 9 est purifié de ses impuretés lactoniques (ν (C=O)= 1778 cm^{-1}) par filtration sur alumine. Dans le spectre IR du composé, on note alors la bande caractéristique de la fonction carbonyle à 1720 cm^{-1} et la liaison éthylénique aux deux positions suivantes : ν (-CH=)=3029 cm^{-1} et ν (C=C)=1651 cm^{-1}.

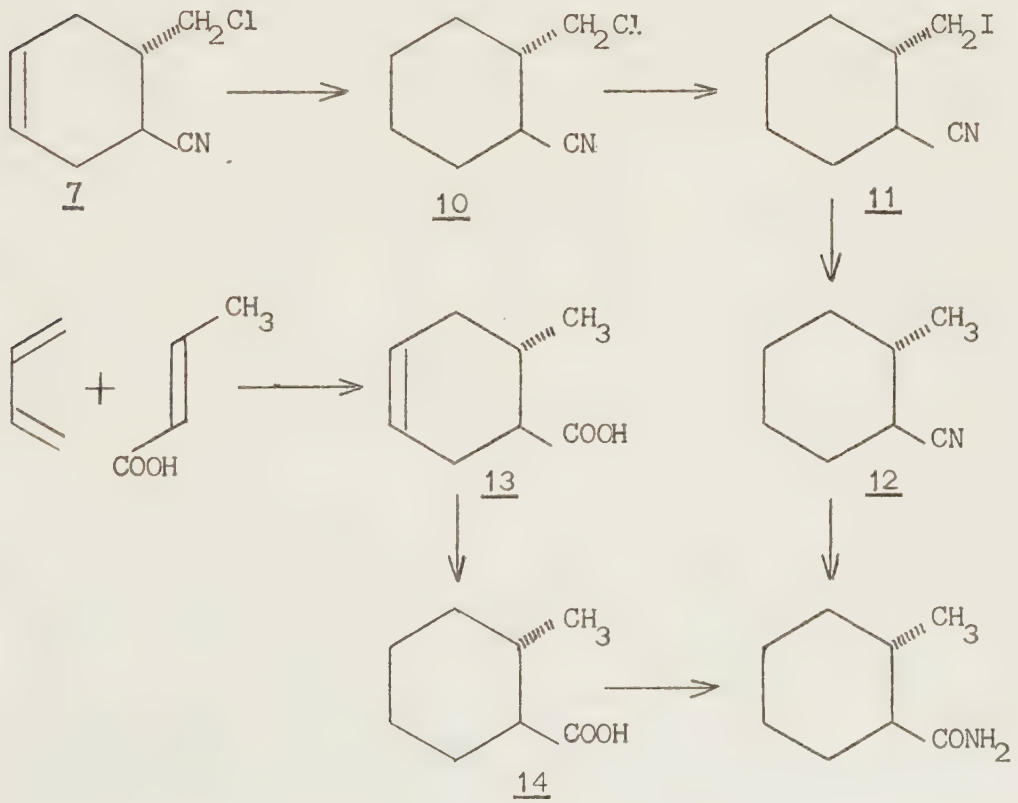
Le rendement de cette condensation (60 %) est satisfaisant car on pouvait attendre de la part d'un groupement bromométhyle une gêne stérique importante.

DETERMINATION DES STRUCTURES

Ces condensations se révélant parfaitement rentables, nous nous sommes alors intéressés à l'aspect structural des composés obtenus. Le principe de cis addition d'ALDER et STEIN (17) nous permet de penser qu'au départ de diénophiles trans, nous avions isolé des composés cyclohexéniques disubstitués de configuration identique. Ce principe, d'après la récente mise au point de MARTIN et HILL (18), paraît n'avoir jamais souffert d'exceptions.

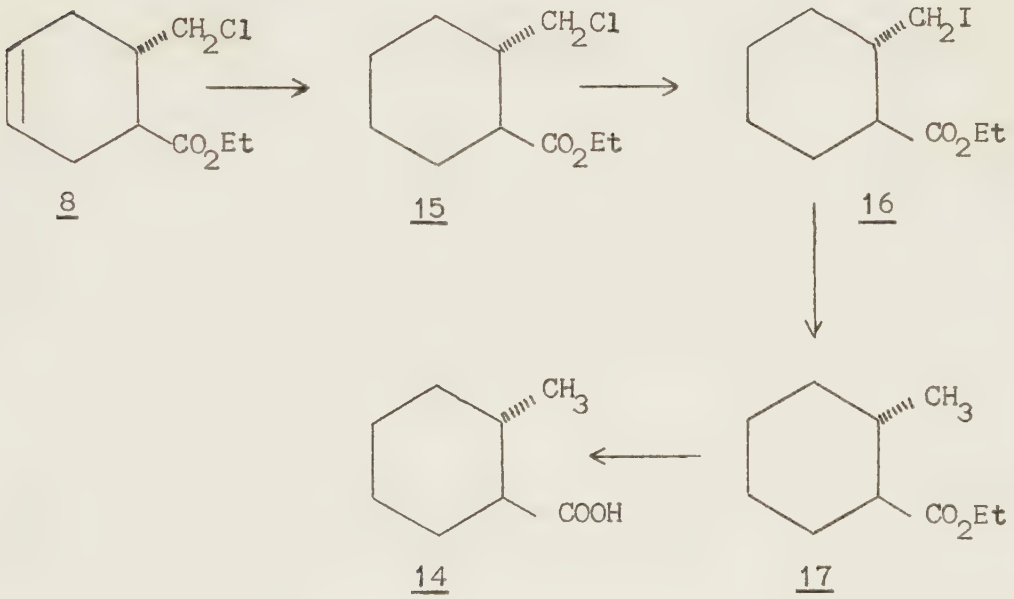
Nous avons été cependant en mesure d'apporter la confirmation de ces structures. Par une suite de réactions simples utilisant au départ le nitrile 7 et l'ester 8 et ne touchant pas à la stéréochimie des liaisons des deux groupes sur les carbones cycliques adjacents, nous avons atteint des composés cyclohexaniques de structure trans reconnue.

Au départ du nitrile 7, la chaîne de réactions est la suivante Ce nitrile est hydrogéné en son homologue saturé (ν (C≡N)=2245 cm^{-1}). Dans un deuxième temps, ce chloronitrile 10 est transformé par l'iodure de sodium dans l'acétone en un nitrile iodométhylé 11 (ν (C≡N) = 2243 cm^{-1}). Enfin cet iodonitrile, hydrogéné dans l'éthanol en présence de pyridine fournit son homologue méthylé 12 (ν (C≡N) = 2242 cm^{-1}), lui même hydrolysé en l'amide correspondant F = 182°, par l'eau oxygénée en milieu alcalin.



Il nous fallait alors préparer un amide de référence. Nous l'avons obtenu de la manière suivante : l'acide crotonique condensé sur le butadiène fournit l'acide cyclohexénique trans 13, F = 69° (19,20), hydrogéné en son homologue saturé 14, F = 52° (19, 21). L'amide, F = 182°, préparé à partir de cet acide est identique à celui du nitrile 12, ce qui confirme la structure de ce dernier.

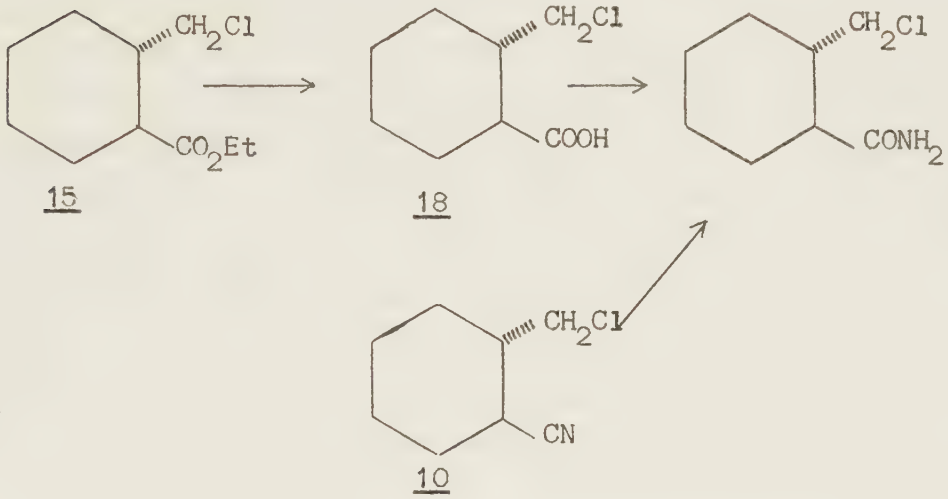
Cette série de réactions est reproductible à partir de l'ester 8. Ce composé est hydrogéné en son homologue saturé 15



(ν (C=O)= 1730 cm^{-1}) qui est ensuite transformé en l'iodoester correspondant 16 (ν (C=O)=1730 cm^{-1}) par l'iodure de sodium dans l'acétone. Il suffit ensuite de réduire le groupement iodométhylé de l'ester 16 par hydrogénation au contact de pyridine. On recueille l'ester méthylé 17 (ν (C=O)= 1731 cm^{-1}) dont le produit d'hydrolyse est un acide F = 52° (amide : F = 182°), absolument identique à

l'acide 14 précédemment préparé. A l'instar du nitrile 7, l'ester 8 est confirmé dans sa structure trans.

D'autres preuves de cette identité de configuration sont également apparues au cours de ce travail. Ainsi l'hydrolyse acide du chloroester 15 fournit l'acide chlorométhylé correspondant 18, F = 61° (ν (C=O)=1700 cm^{-1}). Cet acide, traité à son tour par le chlorure de thionyle et l'ammoniaque, est transformé en son amide F = 160°, qui se révèle identique à celui obtenu en traitant le



nitrile 10 par l'eau oxygénée en milieu alcalin. Ainsi est réalisée une seconde fois la filiation ester-nitrile.

EXTENSION DE LA SERIE Δ -4 CYCLOHEXENIQUE

A titre comparatif, nous avons ensuite étudié les possibilités de condensation qu'offraient trois autres nitriles crotoniques γ-substitués, les nitriles γ-acétoxy- et γ-hydroxycrotoniques et le nitrile glutaconique. Les conditions opératoires furent celles utilisées au départ du nitrile γ-chlorocrotonique et donnèrent des résultats aussi satisfaisants.

Ainsi la condensation du nitrile γ-acétoxycrotonique 2 et du butadiène fournit un nitrile d'addition acétoxyméthylé 19. L'examen de son spectre IR met en évidence les deux substitutions de ce composé. La fonction nitrile est visible à 2241 cm^{-1} et la fonction acétate reconnaissable à 1730 cm^{-1}. La liaison éthylénique appararaît à 1652cm^{-1}, la bande des -CH= éthyléniques étant située à 3030 cm^{-1}. Une légère bande alcool apparaissant dans le spectre du nitrile après la condensation est aisément éliminée après filtration de ce composé sur alumine.

La condensation du nitrile γ-hydroxycrotonique 4 conduit d'une façon analogue au nitrile hydroxyméthylé d'addition 20. Le

2. X = OAc
4. X = OH
3. X = CN

19. X = OAc
20. X = OH
21. X = CH

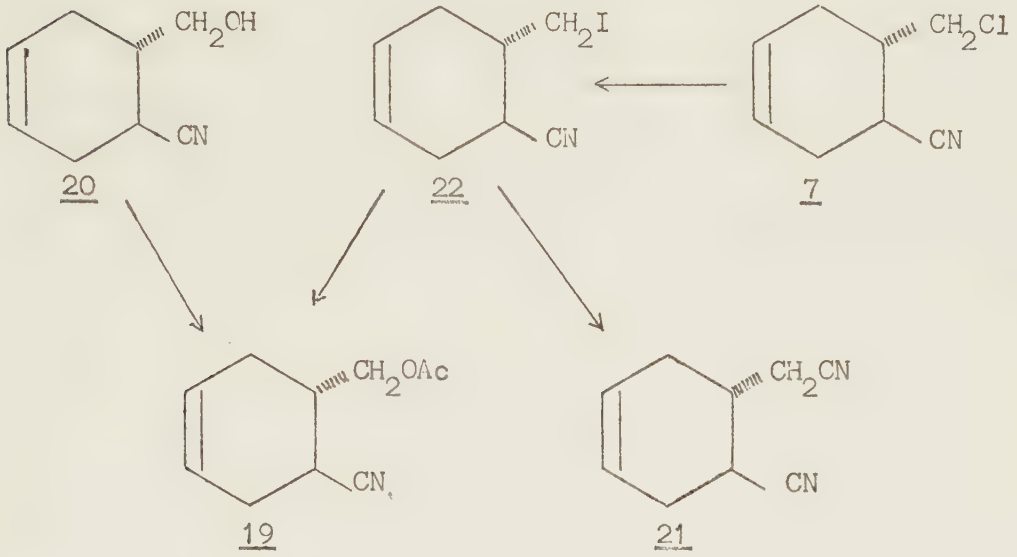
spectre IR de ce composé renferme bien les bandes caractéristiques de ses deux fonctions : 3420 cm^{-1} pour la bande alcool associé, 2245 cm^{-1} pour la fonction nitrile. Les données relatives à la liaison éthylénique sont identiques à celles observées pour le nitrile 19.

Nous avons enfin achevé cette étude de synthèse diénique par la condensation du nitrile glutaconique 3 et du butadiène. On isole le dinitrile attendu 21, F = 45°. Son spectre IR montre les deux fonctions nitriles sous la forme d'une bande unique à 2245 cm^{-1}. On reconnait les bandes caractéristiques de la liaison éthylénique aux valeurs d'absorption déjà citées pour le nitrile 19.

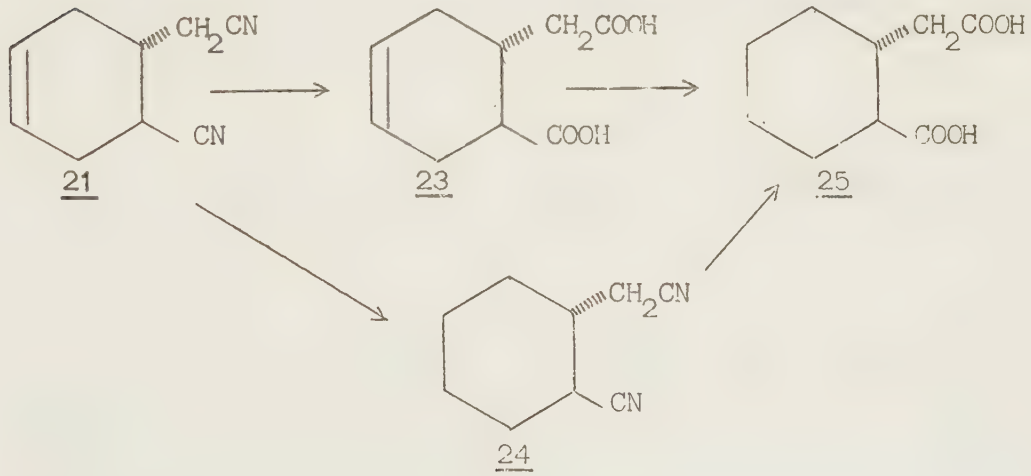
Par analogie avec les résultats structuraux précédemment fournis par le nitrile 7 et l'ester 8, il est raisonnable d'attribuer une configuration trans aux trois nitriles que nous venons de préparer. Nous avons pu cependant le confirmer. Il a suffit pour cela d'établir une filiation entre le nitrile 7 de structure déjà établie et les trois nitriles 19, 20 et 21 au moyen de quelques réactions de substitution.

L'identité de structure des nitriles 19 et 20 est prouvée comme suit : l'acétylation du nitrile 20 fournit un nitrile acétoxyméthylé de spectre IR identique à celui du nitrile 19. Pour confirmer la structure de ce nitrile, il suffit de le comparer au produit d'acétylation du nitrile chlorométhylé 7. La réactivité du groupement chlorométhyle se révélant insuffisante, nous lui avons substitué le groupement iodométhyle. Pour cela, on traite le nitrile 7 par l'iodure de sodium, dans l'acétone, ce qui conduit à isoler l'iodonitrile 22 (ν (C≡N) = 2243cm^{-1}) L'acétylation de ce composé fournit un nitrile acétoxyméthylé de spectre IR identique à celui du nitrile 19, établissant aussi la relation de structure attendue.

D'une façon analogue, la cyanuration de l'iodonitrile 22 permet d'isoler un dinitrile identique par son point de fusion et



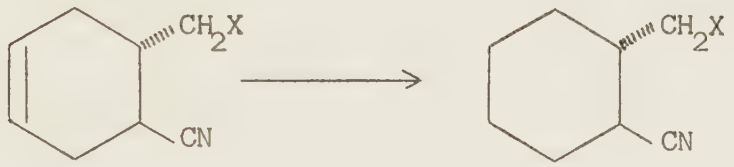
son spectre IR au dinitrile 21. Il existe cependant une seconde possibilité de caractériser la structure de ce dinitrile. En effet l'hydrolyse de ce composé fournit un diacide trans 23, F = 156°, déjà



décrit (22). Le résultat est identique si l'on s'adresse au produit

d'hydrogénation du dinitrile 21.Ce composé saturé 24 (ν (C≡N)=2241cm^{-1}) est hydrolysé en un diacide 25, F = 160°, de configuration trans reconnue (23,24), obtenu également par hydrogénation du diacide 23.

A l'instar du dinitrile 24, nous avons étudié les produits d'hydrogénation des nitriles d'addition 19 et 20. Ainsi le nitrile acétoxyméthylé 19 fournit un nitrile saturé 26 dont le spectre IR indique la fonction nitrile à 2242 cm^{-1} et le groupe acétoxy à 1736 cm^{-1}. De même l'hydrogénation du nitrile 20 conduit au nitrile



19. X = OAc
20. X = OH

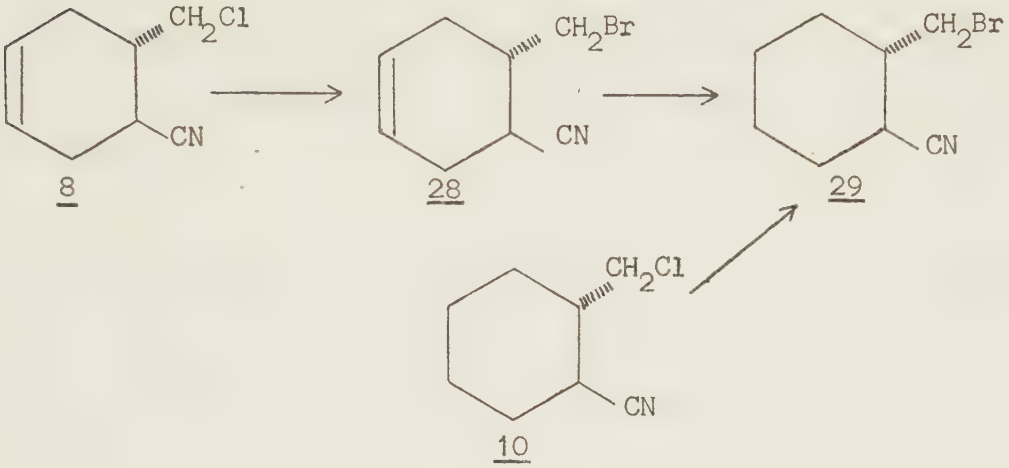
26. X = OAc
27. X = OH

hydroxylé 27. L'examen de son spectre IR révèle ses deux substitutions aux valeurs d'absorption suivantes : le nitrile est situé à 2247 cm^{-1} et l'hydroxyle libre à 3639 cm^{-1}, accompagné d'une bande d'association intermoléculaire à 3470 cm^{-1}.

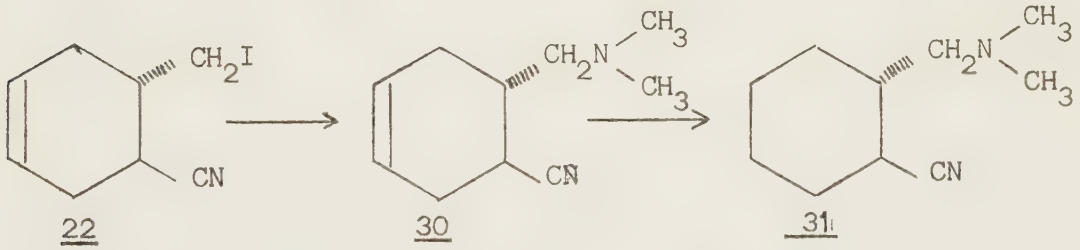
REACTIONS DE SUBSTITUTION EN SERIE Δ-4 CYCLOHEXENIQUE

Les résultats acquis jusqu'à présent, nous ont poussés à étudier quelques réactions de substitution supplémentaires afin de compléter cette série de nitriles et esters Δ-4 cyclohexéniques. Nous avons pu ainsi achever un premier aperçu de la réactivité du groupement - CH_2X (X=Cl, Br, I) de ces composés.

Ainsi le chloronitrile 7 traité par le bromure de calcium fournit un bromonitrile 28 (ν (C≡N)= 2245 cm^{-1}). Soumis au même traitement, le chloronitrile 10 est transformé également en un bromonitrile 29 (ν (C≡N)= 2245 cm^{-1}), similaire au produit d'hydrogénation de son homologue insaturé 28.



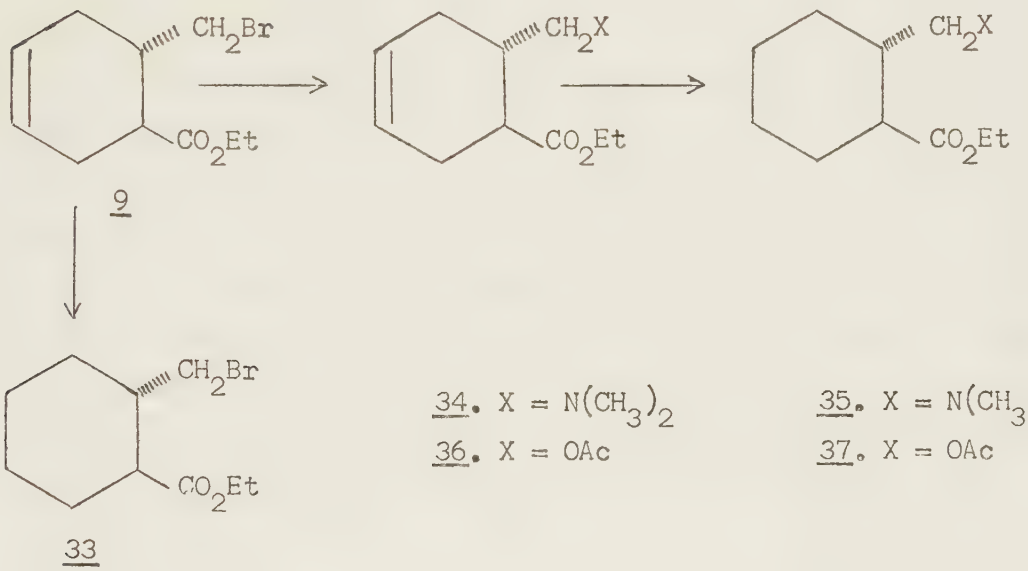
Une dernière transformation s'est avérée réalisable dans cette série des nitriles cyclohexéniques. L'iodonitrile 22 que nous avions déjà soumis à des réactions de substitution, a été mis au contact de diméthylamine. On isole ainsi un nitrile N-diméthylaminé 30



(ν (C≡N) = 2245 cm^{-1}) et par hydrogénation de ce dernier son homologue saturé 31 (ν (C≡N) = 2245 cm^{-1}).

Une telle réaction est parfaitement applicable aux esters cyclohexéniques, tel le bromoester 9 ou l'iodoester 32, ce dernier étant préparé par traitement de son homologue chlorométhylé 8 par l'iodure de sodium et l'acétone.

Ainsi le bromoester 9 dont l'homologue saturé 33 (ν (C=O)= 1725 cm^{-1}) a également été préparé par hydrogénation, mis au contact de diméthylamine fournit un ester N-diméthylaminé 34 (ν (C=O)=1724cm^{-1}), lui même transformé ensuite en son homologue saturé 35 (ν (C=O)= 1725 cm^{-1}).



9

33

34. X = $N(CH_3)_2$

35. X = $N(CH_3)_2$

36. X = OAc

37. X = OAc

Le même ester 9 est aussi réactif face à l'acétylation. On recueille dans ce cas un ester acétoxyméthylé 36 présentant dans son spectre IR la bande commune aux deux fonctions carboxylées à 1721 cm^{-1}. Cet ester est également hydrogéné en son homologue saturé 37 (ν (C=O)= 1720 cm^{-1}).

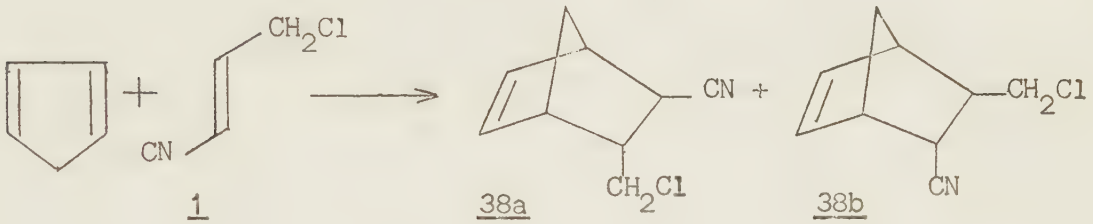
III. REACTION DE DIELS ENTRE LES NITRILES ET ESTERS CROTONIQUES ET LE CYCLOPENTADIENE

Nous avons examiné ici les possibilité de condensation du nitrile γ-chlorocrotonique et des esters γ-chloro- et γ-bromocrotoniques avec le cyclopentadiène. Cette étude offrait en effet un double intérêt. Elle permettait de connaître la réactivité de ces dérivés crotoniques face à un diène cyclique et en même temps posait le problème de l'orientation d'addition de ces mêmes dérivés au cours de la réaction de Diels. En effet par analogie avec les résultats enregistrés en série cyclohexénique, on doit s'attendre à isoler des composés d'addition de configuration trans. Mais d'un point de vue théorique, on sait que ces derniers peuvent exister sous deux formes stéréoisomères, l'une correspondant à un nitrile ou ester en position exo et à un groupe halométhyle endo, l'autre aux mêmes substitutions en positions inverses. Afin de simplifier cet exposé, un composé de la première forme citée sera désigné par la lettre "a" et un composé de la deuxième forme par la lettre "b".

SYNTHESE DIENIQUE

La condensation du nitrile γ-chlorocrotonique et du cyclopentadiène est réalisée dans des conditions analogues à celles utilisées pour préparer la série cyclohexénique. Après distillation, elle fournit un mélange décelé par chromatographie en couche mince sur alumine. On relève en effet un carbure dû certainement à une

polymérisation du cyclopentadiène et deux composés d'addition isomères, le nitrile exo 38a et le nitrile endo 38b. La chromatographie sur colonne d'alumine permet de séparer aisèment le carbure du mélange purifié des nitriles isomères. Le rendement est de 64 % en composés 38ab.



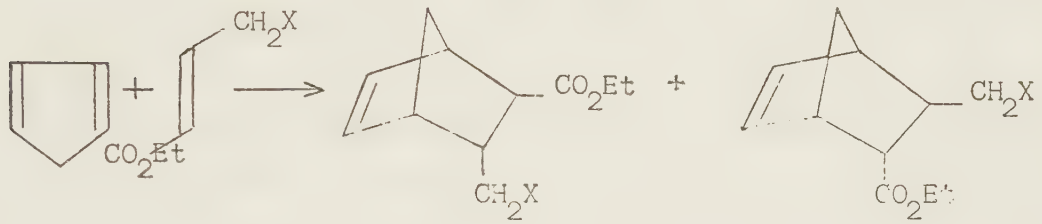
1 38a 38b

Nous caractériserons par la suite avec plus de précision les nitriles 38a et 38b. Le spectre IR du mélange apporte cependant des indications structurales intéressantes. La bande caractéristique de la fonction nitrile est située à 2243 cm^{-1} ; la liaison éthylénique apparaissant faiblement à 1640 cm^{-1} est plus aisèment déterminée par la bande des -CH = éthyléniques à 3070 cm^{-1}.

La condensation du γ-chlorocrotonate d'éthyle et du cyclopentadiène conduit également au mélange des deux isomères d'addition. Après distillation, on relève en effet par chromatographie en couche mince sur alumine la présence du carbure déjà cité, des deux esters d'addition et d'impuretés lactoniques provenant du buténolide. Cette dernière fraction est reconnaissable dans le spectre IR du mélange sous la forme d'une faible bande dituée à 1760 cm^{-1}. La chromatographie en couche mince révèle par ailleurs qu'elle est constituée de deux produits. Ce résultat laisse donc supposer que l'addition du buténolide au cyclopentadiène donnerait naissance comme précédemment à deux composés, un lactone endo et son isomère exo. Une seule chromatographie sur colonne d'alumine suffit ensuite à purifier le mélan-

ge. On élimine en premier le carbure avant de recueillir les deux esters isomères, l'ester exo 39a et l'ester endo 39b. Les impuretés lactoniques, en trop faible quantité, sont abandonnées sur l'alumine.

Le rendement de la réaction (58 %) est satisfaisant. L'examen du spectre IR du mélange apporte les précisions suivantes : le carbonyle apparaît à 1732 cm^{-1} et la bande des - CH=éthyléniques à 3066 cm^{-1}.



5. X = Cl	39a. X = Cl	39b. X = Cl
6. X = Br	40a. X = Br	40b. X = Br

Nous avons complété cette étude en reproduisant la synthèse diénique précédente à partir du γ-bromocrotonate d'éthyle 6. La distillation fournit un mélange de carbure de polymérisation, d'esters isomères et d'impuretés lactoniques, fractionné d'une manière identique par chromatographie sur colonne d'alumine. On isole ainsi les esters exo 40a et endo 40b dans un bon état de pureté. Le spectre IR de ces esters est conforme aux prévisions : ν (C=O)=1732 cm^{-1}, ν (-CH=)=3065 cm^{-1}.

Le rendement de la condensation (40 %) est ici nettement inférieur à celui des deux synthèses diéniques précédentes. L'explica-

tion la plus vraisemblable serait l'importance de la gêne stérique créée par le groupe bromométhyle du diénophile.

Connaissant les excellentes propriétés diéniques du cyclopentadiène, nous avons essayé de lui appliquer des conditions opératoires moins énergiques. Nous espérions par là éliminer les carbures de polymérisation en réduisant la température des condensations. Le résultat est encourageant avec le nitrile γ-chlorocrotonique. Après quarante huit heures de contact avec le cyclopentadiène à 0°, et vérification par chromatographie en couche mince, on recueille 76 % du mélange des nitriles 38a et 38b, exempt de polymères. Le γ-chlorocrotonate d'éthyle ne présente malheureusement pas d'aussi bonnes propriétés diénophiles. Une condensation analogue a fourni les esters isomères 39a et 39b dans un bon état de pureté mais avec un médiocre rendement (20 %). Aussi pour maintenir une homogénéité dans les résultats qui suivront, c'est à dire la détermination du taux des isomères "a" et "b", nous n'avons pas insisté dans cette voie.

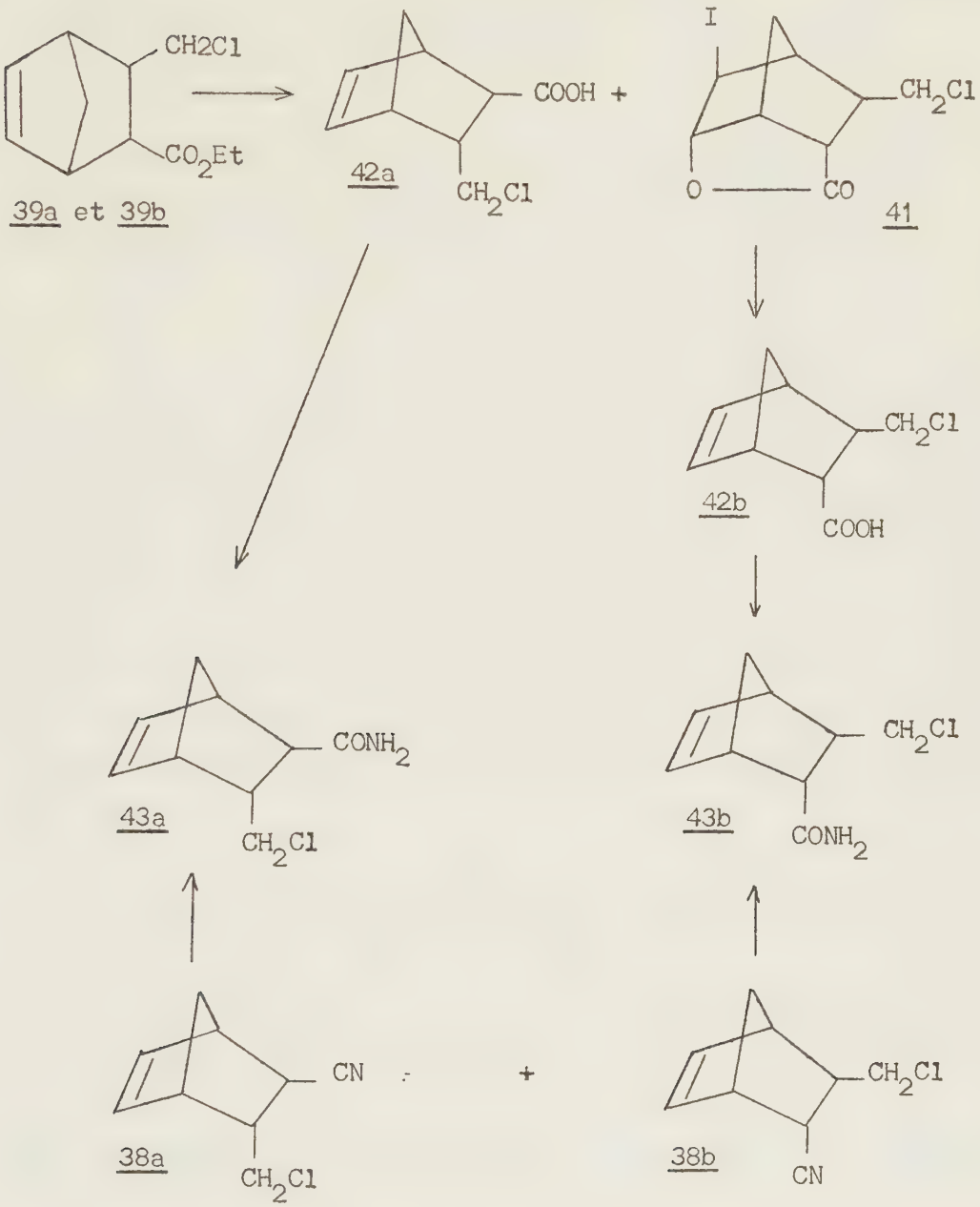
DETERMINATION DES STRUCTURES

Le fractionnement des isomères de la série bicyclo (2,2,1) hepténique est relativement malaisé. Pour réaliser une étude de ce genre, on ne dispose en effet que d'un nombre restreint de réactions purement stéréospécifiques (18). Nous avons utilisé l'une d'elles, la réaction d'iodolactonisation (25, 26, 27).

Le mélange des esters 39a et 39b est soumis à une hydrolyse ménagée en milieu alcalin. Sur les deux acides ainsi isolés, on effectue ensuite la réaction d'iodolactonisation. L'iodolactone de l'acide endo se sépare alors instantanément du sel de sodium de l'acide isomère en position exo. Pour achever le fractionnement, il

suffit alors de régénérer les deux acides isomères.

- L'iodolactone 41, F = 119°, présente dans son spectre IR



la bande caractéristique d'une γ-lactone à 1801 cm^{-1}. Traitée par

le zinc pulvérulent dans l'acide acétique, elle libère l'acide endo correspondant 42b, F = 100°, que son spectre IR corrobore par une bande à 1707 cm^{-1}. Le passage au chlorure d'acide de 42b au moyen du chlorure de thionyle puis l'action de l'ammoniaque fournissent l'amide endo 43b, F = 132°.

- L'acidification des eaux libère l'acide exo 42a, F = 62°, dont le spectre IR présente la bande caractéristique à 1705 cm^{-1}. Cet acide fournit également un amide 43a, F = 125°.

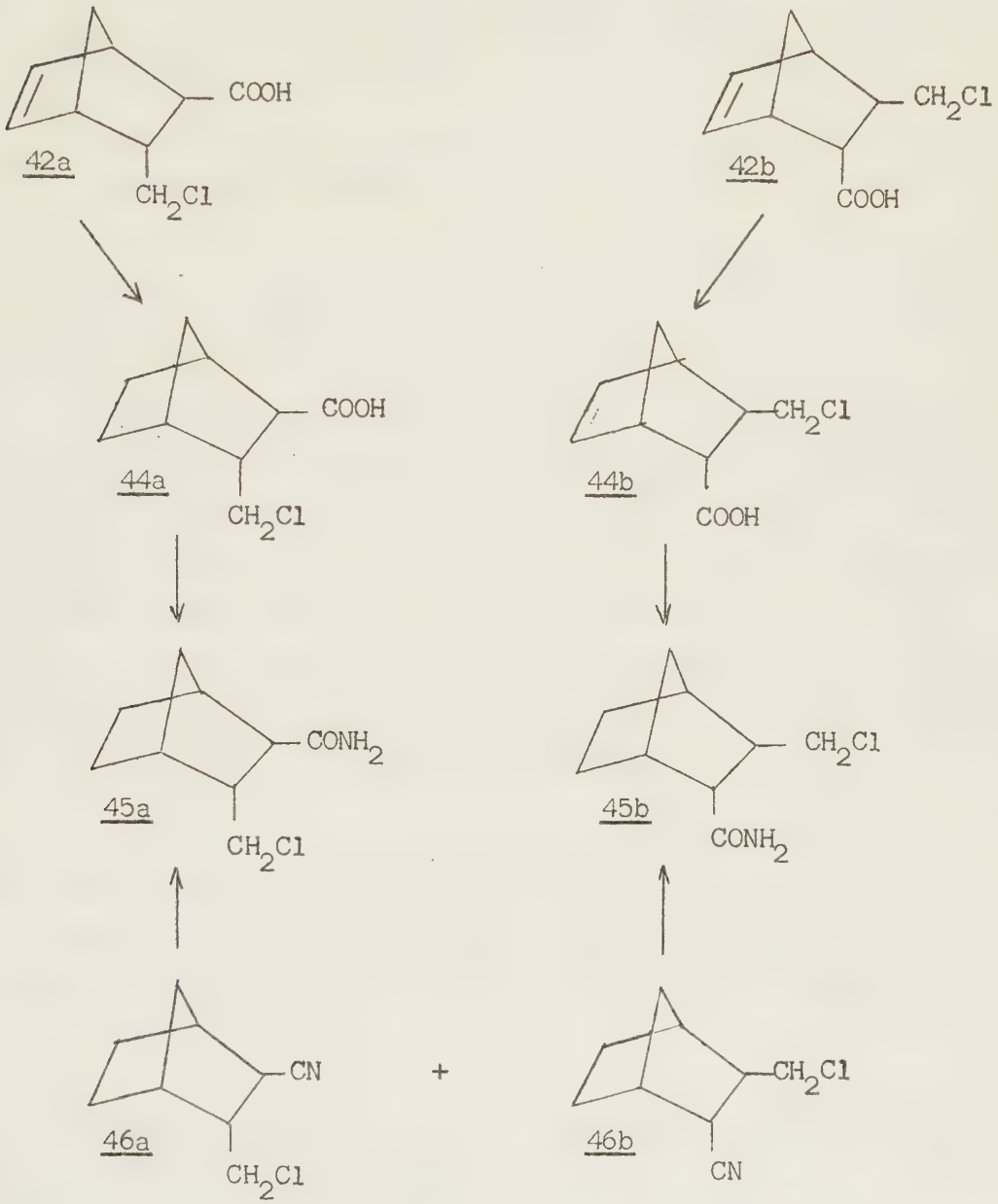
Nous possèdons maintenant des amides de référence pour étudier le mélange des nitriles 38a et 38b. Le traitement de ces nitriles par l'eau oxygénée en milieu alcalin a permis de séparer deux amides distincts en quantités déterminées, F = 125° et F = 130°, dont le point de fusion en mélange est nettement abaissé. A condition de pouvoir leur attribuer une structure, ces deux dérivés nous permettront de déterminer le taux de chaque isomère présent dans le mélange des nitriles 38a et 38b. Par épreuve du mélange avec les amides de structure déterminée 43a et 43b, nous avons obtenu les résultats suivants :

- l'amide F = 125° est identique à l'amide exo 43a. Il a donc pour origine le nitrile exo 38a.
- l'amide F = 130° est identique à l'amide endo 43b et dérive donc du nitrile endo 38b.

Nous étudierons par la suite l'aspect quantitatif de ces résultats.

Ce travail s'est révélé parfaitement reproductible à partir des homologues saturés des acides et nitriles précédemment étudiés.

Ainsi l'acide 42a est hydrogéné en l'acide exo 44a, F = 94° (ν (C=O)= 1701 cm^{-1}) qui fournit ensuite un amide exo 45a, F = 112°. De même, l'acide endo 42b fournit son homologue



saturé 44b, F = 77° (ν (C=O)= 1705 cm^{-1}) dont l'amide 45b fond à 124°

Dans un deuxième temps, nous avons hydrogéné les nitriles 38a et 38b. Le mélange des nitriles saturés obtenus 46a et 46b (ν (C≡N)= 2241 cm^{-1}) est traité par l'eau oxygénée en milieu alcalin et conduit à deux amides fractionnables, de points de fusion F = 112° et F = 124°. Par épreuve du mélange avec les amides 45a et 45b, nous avons abouti aux conclusions suivantes :

- l'amide F = 112° est identique à l'amide exo 45a. Il provient donc du nitrile exo 46a.

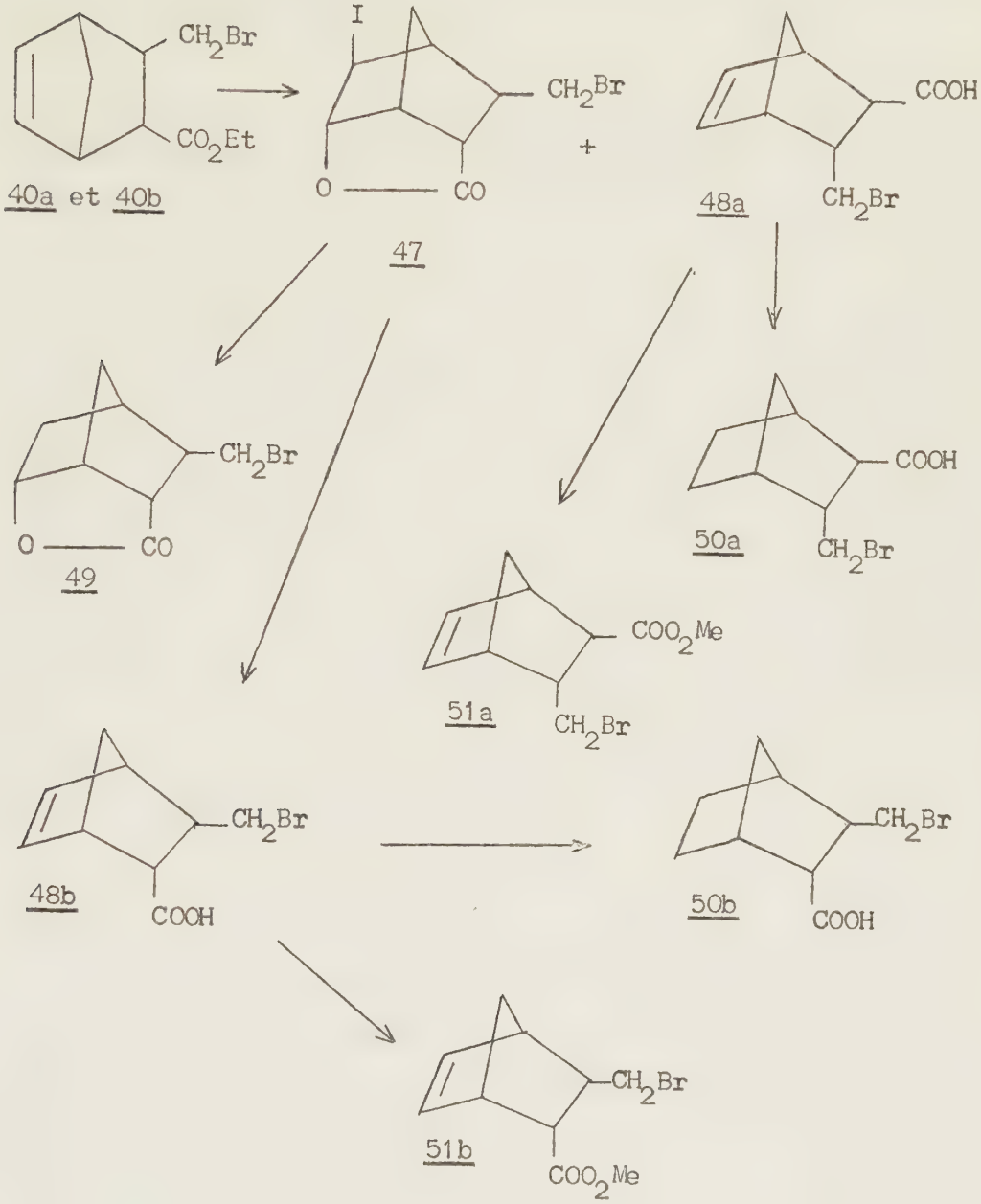
- l'amide F = 124° est identique à l'amide endo 45b. Son origine est le nitrile endo 46b.

Le résultat quantitatif de ce travail est le suivant : le fractionnement des esters 39a et 39b par hydrolyse et iodolactonisation montre que le mélange renferme en majorité l'ester en position exo 39a (80 %). Par filiation avec ces esters, nous avons ensuite pu calculer que le mélange des nitriles 38a et 38b ou de leurs homologues saturés 46a et 46b était constitué essentiellement (93 %) de nitrile en position exo. Nous avons alors vérifié s'il en était de même à partir des bromoesters 40a et 40b.

Les esters 40a et 40b sont soumis à une hydrolyse ménagée. Puis comme précédemment, la fraction acide recueillie est soumise à la réaction d'iodolactonisation. L'iodolactone recueillie, F = 147°, présente bien dans son spectre IR la bande caractéristique d'une γ-lactone à 1802 cm^{-1}.

Cette iodolactone 47, traitée par le zinc pulvérulent dans l'acide acétique, libère l'acide endo correspondant 48b, F = 102° (ν (C=O)= 1709 cm^{-1}). Son isomère, l'acide exo 48a, F = 68° (ν (C=O)= 1707 cm^{-1}) est isolé à son tour après acidification des eaux de la réaction.

L'iodolactone 47 peut être également réduite par l'hydrogénation sur nickel Raney en présence de pyridine. Dans ce cas, on



isole la lactone 49, F = 87°, dont le spectre IR montre la bande d'une γ-lactone à 1789 cm^{-1}

Nous avons étudié enfin les homologues saturés de ces acides. L'hydrogénation du composé 48a fournit l'acide saturé exo 50a, F = 102° (ν (C=O)= 1704 cm^{-1}) et parallèlement l'hydrogénation de l'isomère endo 48b conduit à l'acide saturé endo 50b, F = 110° (ν (C=O) = 1701 cm^{-1}).

Le calcul des taux d'esters isomères 40a et 40b, basé sur les rendements d'hydrolyse et d'iodolactonisation montre encore la nette préférence existant pour la formation d'un ester en position exo (75 %).

Nous avons reconstitué les esters 40a et 40b, indépendamment l'un de l'autre, sous la forme de leurs homologues méthyliques par action du diazométhane sur les acides 48a et 48b. Cette réaction, comme l'hydrolyse ménagée des esters en milieu alcalin, est rigoureusement stéréospécifique (25). Aussi l'acide 48a conduit à l'ester méthylique exo 51a présentant dans son spectre IR la bande caractéristique de la fonction carboxyle à 1739 cm^{-1}. L'acide 48b fournit l'ester méthylique endo correspondant 51b (ν (C = O) = 1741 cm^{-1}).

DISCUSSION DES RESULTATS

Du point de vue réactionnel, les condensations des nitrile et ester γ-chlorocrotoniques et du cyclopentadiène ont donné des résultats satisfaisants. Seul le γ-bromocrotonate d'éthyle a fourni un médiocre rendement attribuable certainement à l'encombrement stérique provoqué par le groupe bromométhyle. La désactivation attendue par la présence d'un halogène en α de la liaison éthylénique ne paraît donc pas avoir joué. Le résultat est analogue à celui que l'on observe au cours des condensations avec le butadiène. Cette

désactivation est même négligeable puisque le nitrile γ-chloro-crotonique et le cyclopentadiène se sont additionnés à 0°.

Du point de vue stéréochimique, cette réaction de Diels pose un problème plus délicat, celui de l'orientation préférentielle de l'addition. Elle est marquée en effet par le fort pourcentage des groupements bromométhyle et chlorométhyle en position endo. Il est certain qu'au cours d'une telle condensation, un effet compétitif oppose les deux substitutions des diénophiles utilisés. La littérature nous renseigne à ce sujet. On peut citer la mise au point de MARTIN et HILL (18) sur la réaction de Diels et les travaux de RONDESTVEDT (25) sur la condensation du cyclopentadiène et des dérivés de l'acide cinnamique. Mais dans la plupart des cas cités, les substituants du diénophile sont deux systèmes d'électrons π et l'effet directeur de l'orientation est expliqué par la plus ou moins grande électronégativité des substituants. Ce point de vue n'est plus applicable lorsque l'on s'adresse aux dérivés méthacryliques (18). L'orientation privilégiée du groupe méthyle en position endo paraît plutôt obéir à des régles d'encombrement stérique. Il semble bien que les esters et nitriles d'addition précédemment étudiés relèvent d'une telle observation. L'effet directeur n'obéirait pas à la règle d'accumulation maximum des doubles liaisons d'ALDER et STEIN (17) mais plutôt à un phénomène d'encombrement stérique favorisant la position endo des groupes chloro- et bromométhyle.

Nous n'avons noté dans la littérature qu'un seul résultat analogue mais cependant particulièrement intéressant. Au cours de la condensation des acides R - CH=CH-COOH (R = CF_3, C_3F_7, C_5F_{11}, C_7F_{15}) avec le cyclopentadiène, McBEE (28, 29) a pu constater l'orientation endo privilégiée de la chaine perfluoroalkyle. Par ailleurs, les réactions sont reproductibles et, quelque soit R, le rapport carboxy exo/endo est constant et égal à 2.

La référence à l'encombrement stérique est donc insuffisante. Il s'y ajoute certainement des phénomènes inexpliqués qui ne permettent pas de définir encore la nature exacte de l'effet directeur au cours des additions de Diels que nous avons étudiés.

CHAPITRE II

REACTIONS D'HETEROCYCLISATION

I HETEROCYCLISATION PAR HYDROLYSE

HYDROLYSE DE NITRILES

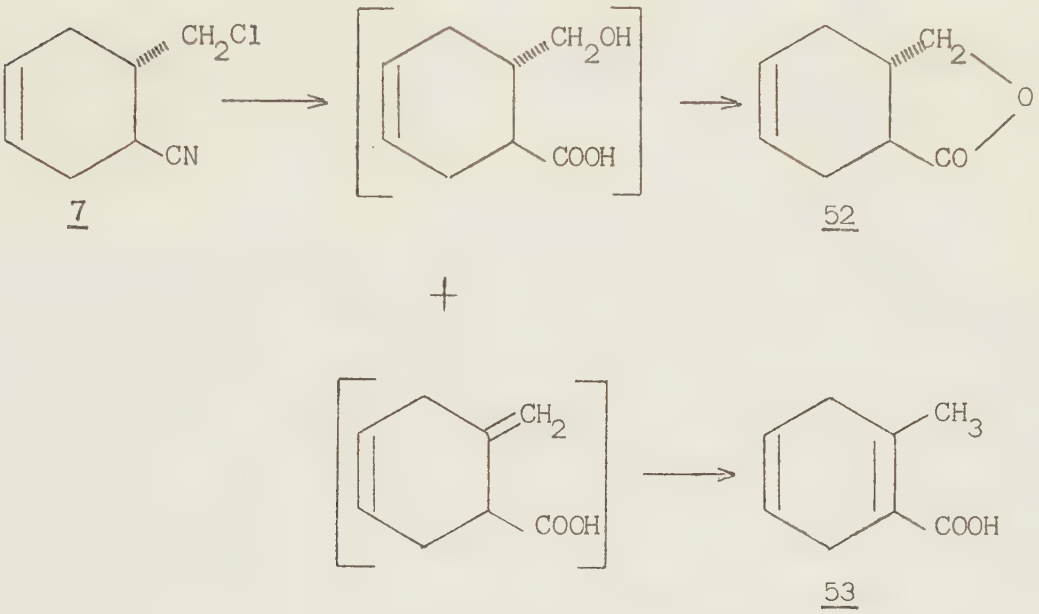
Nous avons étudié particulièrement l'hydrolyse du △-4 chlorométhyl-2 cyano-1 cyclohexène 7 et du △-4 hydroxyméthyl-2 cyano-1 cyclohexène 20. Cette réaction nous a permis d'apporter une preuve supplémentaire de la configuration trans des composés issus des réactions de Diels.

L'hydrolyse basique du nitrile 7 fournit un mélange de produits. Il est possible en effet de recristalliser en fin de réaction un solide dont le spectre IR présente dans la région 1600-1800 cm^{-1} une série de bandes indiquant que l'on a affaire à un mélange d'acide et de lactone. Nous avons fractionné à froid ce mélange par la soude aqueuse. On isole ainsi une lactone parfaitement cristallisée 52 et une fraction acide.

La lactone présente dans son spectre IR la bande caractéristique d'une γ-lactone à 1790 cm^{-1}. Elle s'apparente par ses caractéristiques physiques (F = 100°, hydrazide : F = 172°) au △-4 tétrahydrophtalide décrit par HUFFORD (30) qui toutefois ne précise pas la structure du composé. Cet auteur prépare la γ-lactone par condensation du △-4 tétrahydrophtalaldéhyde et de la méthoxyacétone en présence de soude éthanolique. Nous montrerons plus loin que cette lactone est de configuration trans en l'identifiant au produit authentique, synthétisé à partir de l'anhydride △-4 tétrahydrophtalique trans.

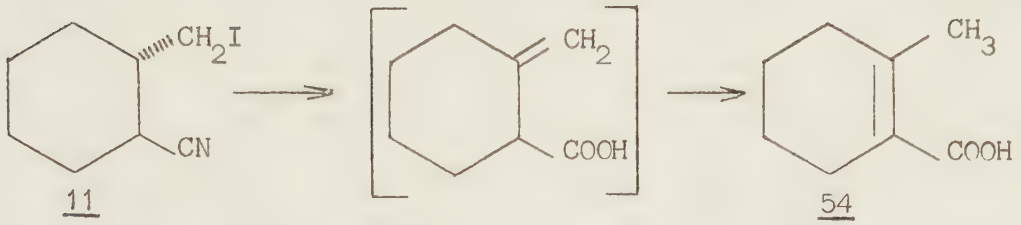
La fraction acide accompagnant la γ-lactone 52 est un mélange.

Elle ne cristallise que partiellement. On isole cependant un acide 53, dont l'analyse montre qu'il n'est pas l'acide Δ-4 hydroxyméthyl-2 cyclohexène carboxylique mais un acide de déshydratation. Cet acide s'apparente par ses caractéristiques physiques à l'acide Δ-1,4 méthyl-2 cyclohexadiène carboxylique obtenu par JONES (31) au cours de la condensation de l'acide tétrolique et du butadiène. Les points



de fusion sont voisins. Le spectre UV de l'acide 53 présente un maximum d'absorption à 234 mμ (log ε = 3,50) conforme aux données fournies par JONES. Le spectre IR indique la présence de la fonction carbonylée sous la forme d'un doublet situé à 1695 et 1678 cm^{-1}, également signalé par JONES. On remarque de plus qu'il est possible de distinguer les deux liaisons éthyléniques. Il apparaît en effet une bande ν (C=C) à 1635 cm^{-1} attribuable à la liaison conjuguée et par ailleurs une bande ν (-CH=) à 3040 cm^{-1} et une bande δ (C = C Cis) à 659 cm^{-1} qui caractérisent la double liaison bisecondaire.

L'interprétation des données spectrographiques fournies par l'acide 53 est confirmée par l'examen du spectre IR de l'acide Δ-1 méthyl-2 cyclohexène carboxylique 54. Cet acide est isolé au cours de l'hydrolyse basique du nitrile iodométhylé 11. Il est conforme aux



11 54

données de la littérature aussi bien par son point de fusion, F = 88° (31, 32, 33) que par son spectre UV : λ max = 225mμ , log ε = 3,96 (31). Son spectre IR présente le doublet de la fonction carbonylée à 1690 et 1679 cm^{-1}. Comparativement au spectre de l'acide 53, on remarque que la liaison éthylénique conjuguée est toujours présente à 1635 cm^{-1} alors que les bandes à 3040 et 659 cm^{-1} de la liaison éthylénique bitertiaire ont disparu. Ces données confirment donc que l'acide 53 est bien l'acide Δ-1,4 méthyl-2 cyclohexadiène carboxylique.

Le mécanisme d'obtention de la lactone 52 et des acides 53 et 54 peut s'interpréter de la manière suivante. Au cours de son hydrolyse, le chloronitrile 7 donne naissance à deux produits. Le premier est un acide hydroxyméthylé susceptible de fournir par cyclisation la γ-lactone 52. Le second est un produit de déshydrohalogénation (34) correspondant à un acide méthylénique. Une telle réaction se réalise encore plus facilement à partir d'un groupe iodométhyle (35) La transposition de ces groupes méthyléniques intermédiaires en double liaison tétrasubstituée (36) fournit les acides 53 et 54 que nous avons précédemment isolés.

Nous avons ensuite réalisé l'hydrolyse basique du nitrile 20, en essayant d'isoler l'acide Δ-4 hydroxyméthyl-2 cyclohexène carboxylique que nous n'avions pu atteindre par hydrolyse du nitrile 7, Dans ce but, l'extraction et la purification des produits d'hydrolyse du nitrile 20 ont été effectuées à température ambiante afin d'éviter la lactonisation. Le composé recueilli est, malgré ces pré-

20 52

cautions, la γ-lactone 52 précédemment décrite.

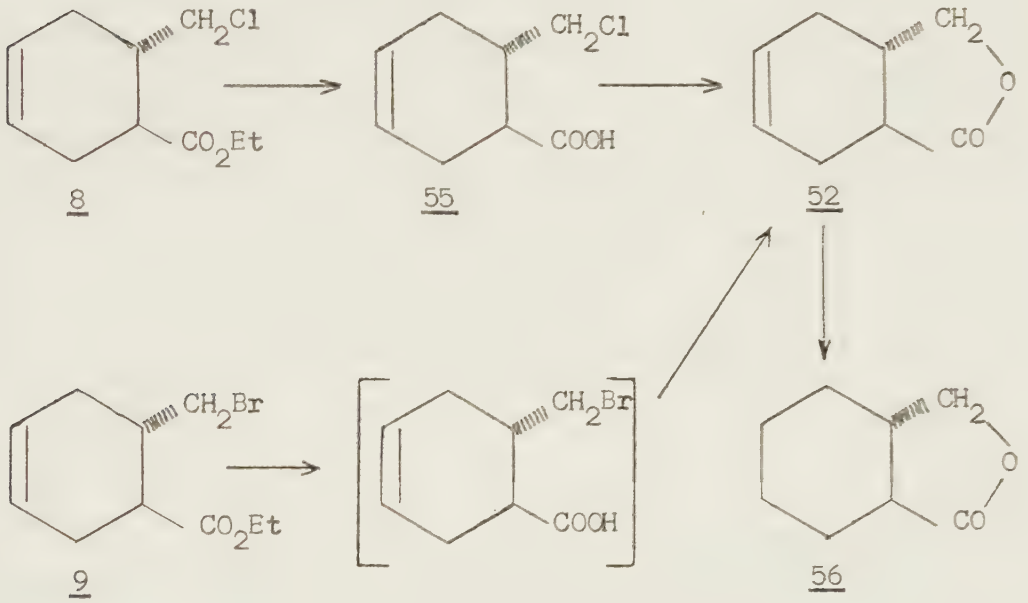
L'acide-alcool correspondant à la lactone 52 ne paraît donc pas isolable, la lactonisation intervenant certainement dès qu'il est régénéré de son sel de sodium. Un tel cas de cyclisation instantanée a déjà été signalé à partir d'une γ-lactone cis (37), mais il n'est pas généralisable. Ainsi les acides cyclohexanol-2 acétiques cis et trans (38) sont isolables et ne s'hétérocyclisent que par distillation. Des réactions analogues aboutissant à des lactones à six ou sept éléments ont également été signalées dans la littérature (39, 40).

HYDROLYSE D'ESTERS

L'hydrolyse acide du Δ-4 chlorométhyl-2 cyclohexène carboxylate d'éthyle 8 donne également lieu à une réaction d'hétérocyclisation. Si le composé recueilli après l'hydrolyse est distillé sous pression réduite, on isole régulièrement deux fractions. La première

est un solide que son spectre IR et son point de fusion identifient à la γ-lactone 52. La seconde est l'acide Δ-4 chlorométhyl-2 cyclohexène carboxylique 55 (F = 91°) dont le spectre IR présente la bande caractéristique de la fonction carbonylée à 1700 cm^{-1}. Par contre si les produits d'hydrolyse sont extraits et purifiés à température ambiante, l'acide 55 est obtenu pur. Son spectre IR ne présente en effet aucune bande γ-lactonique.

Il apparaît donc qu'au départ de l'acide 55, le chauffage provoque une hétérocyclisation avec perte d'acide chlorhydrique aboutissant à la γ-lactone 52.



Nous avons alors appliqué ce traitement au produit de l'hydrolyse acide du bromoester 9. Le composé final, purifié à température ambiante, n'a pas cristallisé. Son spectre IR en a fourni l'explication. A côté de la bande caractéristique de l'acide située à 1700 cm^{-1} on repère la bande d'une γ-lactone à 1790 cm^{-1}. Quelles que soient

les conditions opératoires, l'hétérocyclisation du bromoacide est donc inévitable. La distillation du mélange permet ensuite de caractériser la γ-lactone. Elle est identique au Δ-4 tétrahydrophtalide 52. Ainsi l'élimination de l'acide bromhydrique est plus facile que celle de l'acide chlorhydrique dans l'acide 55. Ce résultat était prévisible, la liaison C-Br étant moins forte que la liaison C-Cl.

L'hydrogénation de la lactone 52 permet de préparer son homologue saturé 56 dont le spectre IR indique la bande caractéristique à 1789 cm^{-1} (hydrazide : F = 176°)

REDUCTION D'ANHYDRIDES

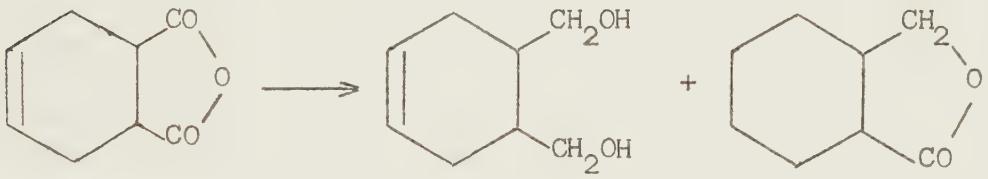
Il semblait raisonnable d'attribuer aux γ-lactones 52 et 56 la structure de leurs composés d'origine. Nous avons tenu cependant à le confirmer. En effet la littérature fournit peu de renseignements sur ces composés. HUFFORD (30) prépare le Δ-4 tétrahydrophtalide dont les données caractéristiques correspondent à celles de la lactone 52 mais ne précise pas sa structure. Le problème est identique à propos de l'hexahydrophtalide isolé par hydrogénation sous pression du phtalide (41, 42). La littérature ne donne aucun critère pour reconnaître immédiatement la lactone cis de la lactone trans.

Aussi nous avons tenté de synthétiser les lactones 52 et 56 par réduction partielle des anhydrides correspondants au moyen de l'hydrure d'aluminium et de lithium et d'effectuer ainsi la comparaison. Une étude de cet ordre a pourtant déjà été réalisée par PARRINI (43)

qui donne des résultats assez inattendus que nous allons résumer.

PARRINI a réduit les anhydrides Δ-1 et Δ-2 tétrahydrophtaliques par l'hydrure d'aluminium et de lithium et isolé l'hexahydrophtalide (hydrazide : F = 168-70°).

L'anhydride Δ-4 tétrahydrophtalique cis, réduit dans des conditions analogues, fournit un mélange du diol cis correspondant et d'hexahydrophtalide (hydrazide : F = 108-110°, dérivé benzylidénique : F = 118-20°)



Enfin par réduction de l'anhydride hexahydrophtalique cis, PARRINI isole encore un hexahydrophtalide différent des deux premiers (hydrazide : F = 108°, dérivé benzylidénique : F = 167°)

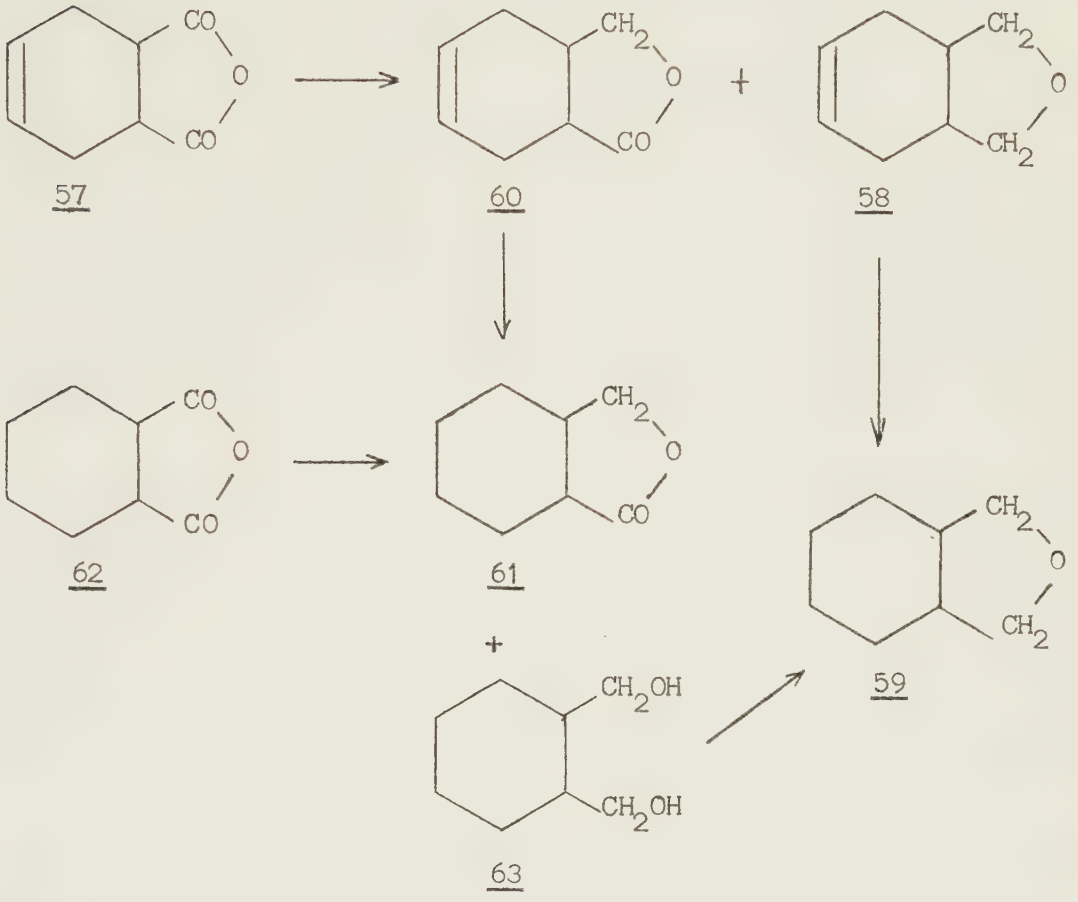
Ces résultats ne sont assortis d'aucune considération de struc-

ture. Aussi, avant d'étudier la synthèse des lactones 52 et 56, nous avons tenu à vérifier la réduction de l'anhydride Δ-4 tétrahydrophtalique cis et de son homologue saturé.

Le premier est préparé par synthèse diénique du butadiène et de l'anhydride maléique (44, 45). Cet anhydride 57 est réduit par l'hydrure d'aluminium et de lithium selon les conditions opératoires décrites par PARRINI. Lorsque la réaction est achevée, on isole par distillation deux fractions. La première est constituée d'un éther 58. Son spectre ne présente en effet ni bande d'hydroxyle ni bande carbonyle mais deux bandes de liaison C-O-C à 1087 et 1055 cm^{-1}. Ces résultats spectroscopiques sont en accord avec ceux fournis pour le Δ-4 tétrahydrophtalanne cis (35, 46). Ce composé a déjà été isolé par distillation du diol cis correspondant, obtenu au cours de la réduction de l'anhydride Δ-4 tétrahydrophtalique cis par l'hydrure d'aluminium et de lithium (35). La configuration cis de cet éther est confirmée par la valeur d'absorption de la bande de vibration C-O-C à 1055 cm^{-1}, caractéristique d'un cycle furannique formé à partir de deux groupes hydroxyméthyles en position cis (47, 48). Il est important de noter également que la liaison éthylénique est parfaitement visible dans le spectre IR de l'éther 58 sous la forme d'une bande de liaison C=C à 1657 cm^{-1} et d'une bande de -CH = éthyléniques à 3030 cm^{-1}. De plus cet éther est hydrogénable en son homologue saturé 59 que nous étudierons par la suite.

Ce premier résultat tend donc à infirmer les conclusions de PARRINI. Il en est de même quant à la seconde fraction de la réduction de l'anhydride 57. A coté de l'éther 58, on isole en effet le Δ-4 tétrahydrophtalide cis 60 (hydrazide ; F = 114°). Son spectre IR présente la bande caractéristique d'une γ-lactone à 1789 cm^{-1}, la bande de la liaison C = C à 1667 cm^{-1} et la bande des -CH-éthyléniques à 3030 cm^{-1}. Ce composé est également hydrogénable en un

γ-lactone saturée 61 que nous étudierons par la suite. Il convient cependant de souligner que l'hydrazide de cette lactone, F = 106°, est absolument différente de celle de son homologue non hydrogéné 60.



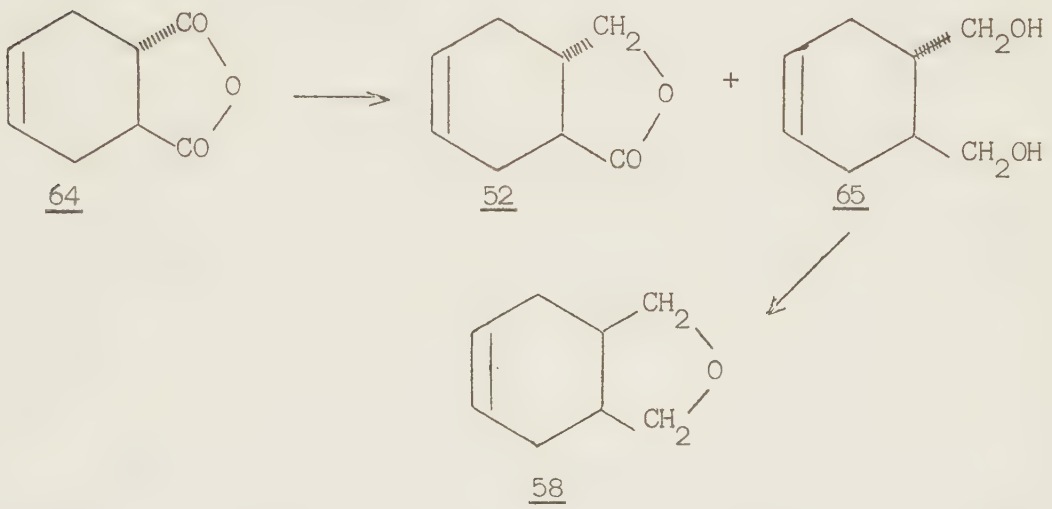
Le rendement de cette réduction est médiocre. Nous avons modifié les conditions opératoires fournies par PARRINI en agissant sur la température de la réaction et les quantités d'hydrure d'aluminium et de lithium utilisées. Nous avons ainsi nettement accru le rendement en lactone au détriment de l'éther.

Ces dernières conditions ont été mises ensuite en application pour réduire l'anhydride hexahydrophtalique cis 62, produit d'hydrogénation de l'anhydride 57 précédemment utilisé. Le résultat de la réduction est fractionné par distillation. On isole deux composés. Le premier est l'hexahydrophtalide cis (hydrazide : F = 106°), identique à la γ-lactone 61. Les spectres IR, semblables, présentent la bande caractéristique de la γ-lactone à 1783 cm^{-1}. La seconde fraction est constituée du dihydroxyméthyl-1,2 cyclohexane cis 63, F = 43°, déjà décrit (41, 49, 50). La distillation de ce diol en présence d'une trace d'acide suffit à la déshydrater. On recueille l'éther cyclique correspondant dont le spectre IR et l'indice de réfraction (49,50) sont identiques à ceux de l'éther 59. La présence dans le spectre IR de ce composé de la bande de liaison C-O-C à 1053 cm^{-1} confirme bien la jonction cis de l'hétérocycle.

La chromatographie en couche mince de l'éther 59 montre un produit exempt de son homologue saturé. De même, la recristallisation fractionnée de l'hydrazide de la lactone 60 n'a pu mettre en évidence qu'un seul produit. Donc, contrairement aux conclusions de PARRINI l'hydrure d'aluminium et de lithium ne paraît pas susceptible de réduire même partiellement la liaison éthylénique de l'anhydride 57.

Ces résultats acquis, nous nous sommes alors attachés à la synthèse des γ-lactones trans 52 et 56 par réduction des anhydrides correspondants. L'anhydride Δ-4 tétrahydrophtalique trans 64 est obtenu par anhydrisation du diacide provenant de la saponification du produit d'addition diénique du butadiène et du fumarate d'éthyle. L'insolubilité de cet anhydride en solution éthérée rend sa réduction par l'hydrure d'aluminium et de lithium particulièrement difficile. Il est notamment impossible d'opérer rapidement aux températures voisines de 0°. L'emploi d'un extracteur a permis de résoudre le problème mais a pratiquement éliminé toute sélectivité au cours de

la réaction. Ainsi la réduction de l'anhydride 64 n'a fourni qu'une faible proportion de lactone à coté d'un diol abondant. Cette lactone trans présente dans son spectre IR la bande caractéristique d'une γ-lactone à 1790 cm^{-1}. La comparaison des spectres et des points de fusion montre que la lactone 52 lui est bien identique et possède une configuration trans.

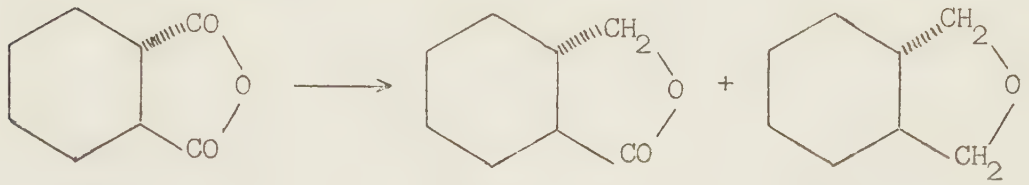


64 52 65 58

Le spectre IR du diol révèle en solution diluée (5.10^{-3}M) la bande d'association intramoléculaire à 3475 cm^{-1} voisine de la bande de l'hydroxyle libre située à 3634 cm^{-1}. Ce diol trans 65 déjà décrit (51, 52) demande des conditions énergiques pour être déshydraté. Traité par l'acide paratoluènesulfonique, il fournit un éther cyclique que son spectre IR et son indice de réfraction identifient à l'éther cis 58. Il faut donc conclure que l'action de l'acide paratoluènesulfonique a conduit à une épimérisation favorisant la cyclisation par déshydratation.

La plus grande solubilité en solution éthérée de l'anhydride hexahydrophtalique trans 66, obtenu par hydrogénation de l'anhydride 64, permet à nouveau la réduction par l'hydrure d'aluminium et

de lithium dans les conditions utilisées sur les anhydrides 57 et 62. On isole deux fractions. La première est constituée d'un éther cyclique 67, produit d'hétérocyclisation du diol trans correspondant (50,53). Sa configuration est confirmée par son spectre IR. La position de la bande de liaison C-O-C située à 1016 cm^{-1} correspond à celle que l'on attend pour un cycle furannique formé à partir de deux groupes hydroxyméthyles équatoriaux (47, 48). Son indice de réfraction est également concordant pour l'hexahydrophtalanne trans (50, 53).



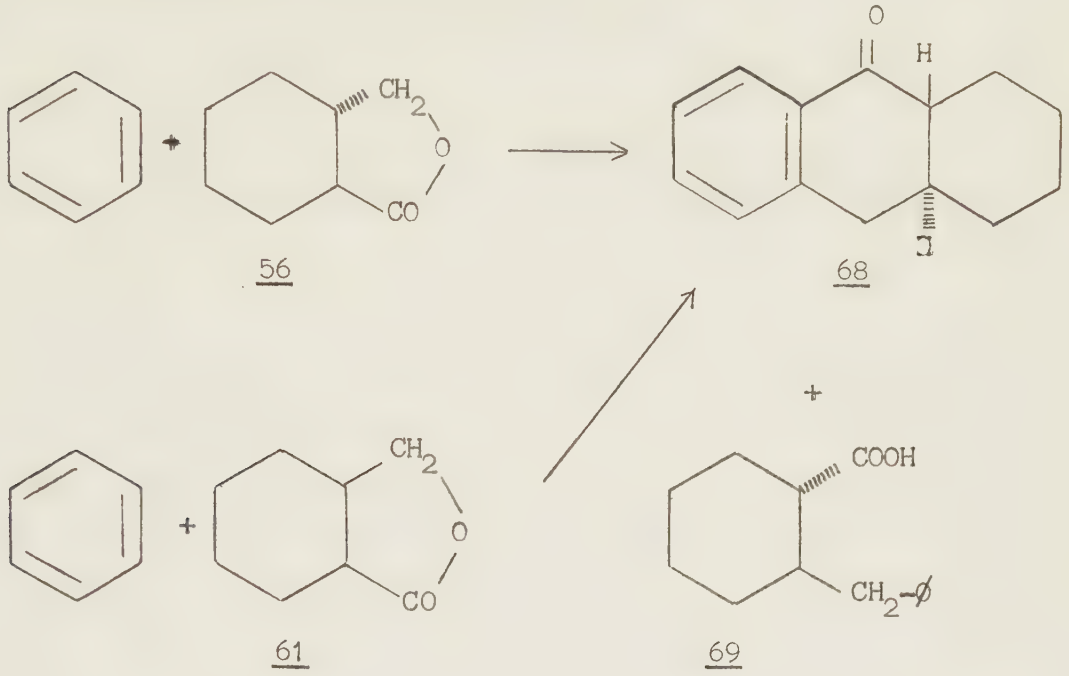
66 56 67

L'hexahydrophtalide trans constitue la seconde fraction de la réduction de l'anhydride 66. Son spectre IR présente la bande caractéristique d'une γ-lactone à 1789 cm^{-1}. Il l'identifie ainsi que son hydrazide, F = 176°, à la lactone 56 dont la configuration trans est ainsi confirmée.

REACTION DE FRIEDEL ET CRAFTS

Nous nous sommes intéressés au comportement des γ-lactones cis et trans 56 et 61 dans la réaction de Friedel et Crafts. Ainsi la lactone trans 61, traitée par le chlorure d'aluminium dans le benzène, fournit l'hexahydro-1,2,3,4,11,12 anthrone attendue 68. L'examen de son spectre IR montre la bande carbonyle à 1701 cm^{-1}. Le spectre

UV présente deux maximum d'absorption à 248 et 292 mμ généralement observés pour de telles cétones. Ses caractéristiques (F = 109°, oxime : F = 174-5°) montre que cette cétone est identique à l'hexahydroanthrone trans déjà décrite (54).



La réaction de Friedel et Crafts sur la γ-lactone cis 61 s'effectue dans des conditions analogues. Mais le spectre IR et le point de fusion de la cétone isolée montrent que l'on a affaire à la même hexahydroanthrone trans 68. A coté de cette cétone, on isole une faible quantité d'un acide, F = 135°, 69. Ce composé décrit comme l'acide benzyl-2 cyclohexane carboxylique trans est le produit à partir duquel par cyclisation a été préparée la cétone trans 68 (54).

Ce dernier résultat peut s'expliquer par les propriétés isomérisantes du chlorure d'aluminium. On remarque toutefois que l'épimérisation ne doit pas intervenir au moment de la cyclisation de l'acide en cétone puisque l'acide intermédiaire isolé 69 est

déjà de configuration trans. Elle ne pourrait donc se produire qu'au cours de l'ouverture de la lactone par le chlorure d'aluminium. Cependant, nous n'avons pu mettre ce fait en évidence car toute tentative d'ouverture de la lactone cis 61 en l'absence de benzène s'est soldée par la récupération du produit initial.

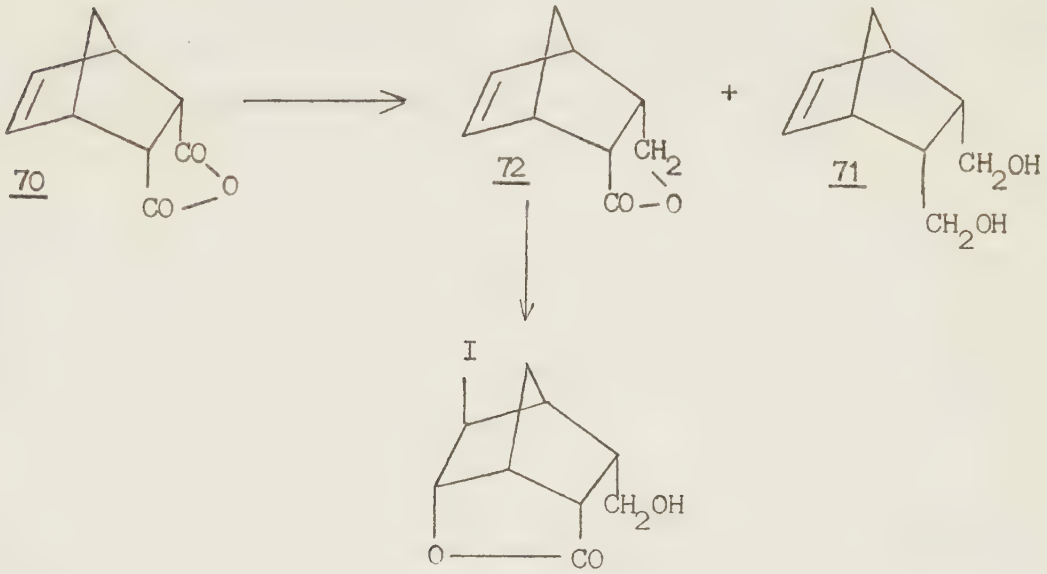
APPLICATION A LA SERIE Δ-5 BICYCLO (2,2,1) HEPTENIQUE

Parallélement à l'étude de la réduction des anhydrides Δ-4 tétrahydrophtaliques en lactones, nous avons tenu à vérifier la reproductibilité de la méthode sur un anhydride de la série bicyclo (2,2,1) hepténique. En l'occurence, nous avons choisi le produit d'addition diénique du cyclopentadiène et de l'anhydride maléique. Cette synthèse est connue pour fournir avec un rendement quantitatif un anhydride de configuration endo unique (55).

Cet anhydride 70 a ensuite été réduit par la quantité appropriée d'hydrure d'aluminium et de lithium. L'examen du spectre IR du produit isolé en fin de réaction permet d'affirmer que l'on a affaire à un mélange d'alcool et de lactone. Ce mélange non fractionnable par distillation est purifié par saponification à chaud de la lactone dans la soude aqueuse. On isole ainsi le diol endo 71, F = 86°, déjà décrit (56,57). L'acidification des eaux libère ensuite la lactone 72 (F = 126°, ν (C=O) = 1761 cm^{-1}). Traitée par l'hydrazine hydratée, elle fournit un hydrazide, F = 127°.

La lactone 72 doit posséder, grâce à la stéréospécificité de la réaction, une configuration endo. Avant de l'affirmer, une vérification s'imposait : contrôler que le fractionnement en milieu

alcalin n'avait pu provoquer de changement de structure. Pour cela, nous avons chromatographié une fraction du mélange alcool-lactone, directement issue de la réduction de l'anhydride 70. Bien que réalisée sur alumine neutre, cette méthode de fractionnement n'est pas rentable : la récupération de la lactone est pénible et non quantitative. Nous avons pu cependant vérifier l'identité de la lactone et du diol issus de la chromatographie avec les produits séparés par hydrolyse alcaline.

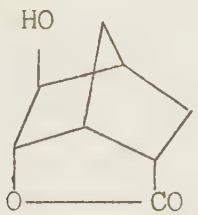


73

La saponification de la lactone 72 ne modifiant pas la stéréochimie du composé, il était alors possible de préparer l'iodolactone correspondante. Cette réaction exige en effet le passage par le sel de sodium. Sous cette forme, la lactone 72, traitée par un excès de solution iodoiodurée en milieu bicarbonaté a fourni l'iodolactone 73, F = 130°. Ce rédultat est une confirmation supplémentaire de la configuration endo de la lactone 72.

L'étude du spectre IR de la lactone 73 apporte des éléments

intéressants à signaler. En solution diluée, la bande caractéristique de la γ-lactone apparaît à 1790 cm^{-1}. Ce résultat est conforme à celui que l'on observe au départ des iodolactones 41 et 47 absorbant respectivement à 1801 et 1802 cm^{-1} et de la lactone 49 absorbant à 1789 cm^{-1}. Par contre le spectre IR de l'iodolactone 73 pris en solution plus concentrée (pastille KBr) indique la fréquence lactonique à 1766 cm^{-1}. Il semble que cet abaissement de la valeur d'absorption soit imputable au groupe hydroxyméthyle présent sur le cycle (ν OH associé = 3448 cm^{-1}). Comme nous le verrons par la suite, ce phénomène a déjà été observé à partir d'hydroxylactones de séries autres que la série bicyclo (2,2,1) hepténique (58, 59). Dans cette dernière, on peut signaler la lactone suivante :

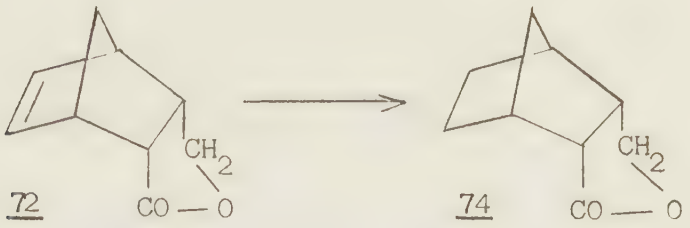


dont la fréquence d'absorption lactonique est située à 1750 cm^{-1} (60).

Ces abaissements de fréquence lactonique ont été attribués aux liaisons hydrogène intermoléculaires qui apparaissent en solution concentrée ou à l'état solide (61). En ce qui concerne l'iodolactone 73, on pouvait penser que l'abaissement de fréquence observé était provoqué par une liaison intramoléculaire. Il n'en est rien puisque la valeur d'absorption redevient normale en solution diluée.

La lactone 72 a été hydrogénée en son homologue saturé 74

(hydrazide : F = 159°). Ses caractéristiques (F = 146°, ν (C=O)= 1761 cm^{-1}) correspondent aux données fournies pour la lactone préparée par déshydrogénation sur nickel Raney du diol endo correspondant (62). Cette lactone a également été isolée comme sous-produit de la réduction par l'hydrure d'aluminium et de lithium de l'anhydride endo, homologue saturé de l'anhydride 70 (34).

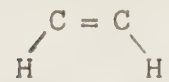


72 74

II HETEROCYCLISATION PAR REDUCTION

REDUCTION D'ESTERS

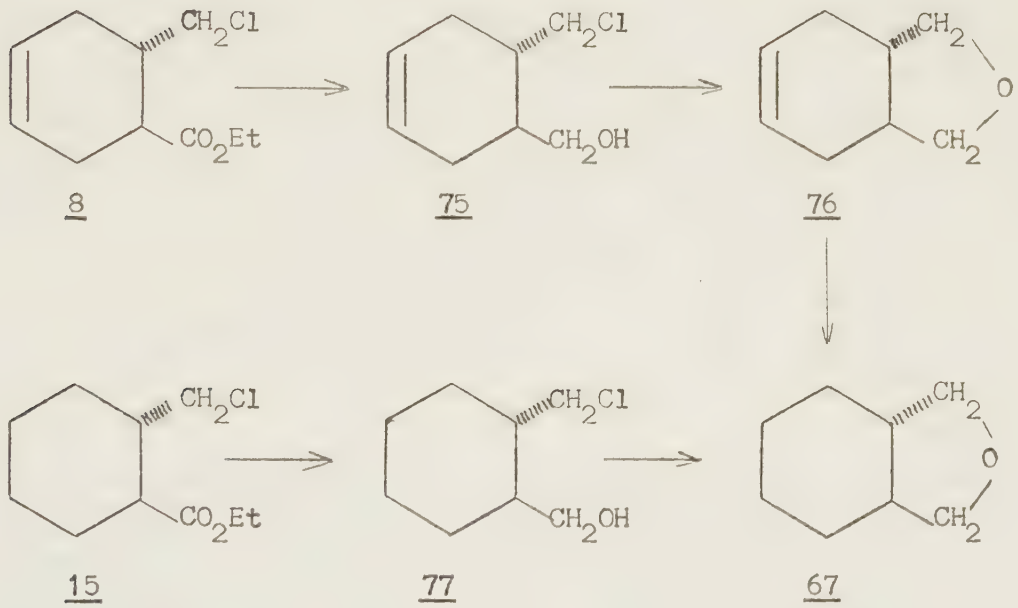
L'étude de la réduction par l'hydrure d'aluminium et de lithium d'un ester de la série cyclohexénique tel le Δ -4 chloro-méthyl-2 cyclohexène carboxylate d'éthyle 8 offrait un intérêt à condition de ne pas réduire la seconde fonction de ce composé, en l'occurrence le groupe chlorométhyle. Nous avons obtenu ce résultat en réalisant la réduction du chloroester 8 à une température voisine de 0°. Le composé recueilli après la réaction est directement soumis à l'étude IR. Son spectre le montre exempt d'ester, ce qui prouve l'efficacité de la réduction dans les conditions opératoires utilisées. La fonction alcool attendue apparaît sous la forme d'une bande hydroxyle libre à 3619 cm^{-1} et une bande (ν (C-O)) à 1053 cm^{-1}. La liaison éthylénique est présente à 1653 cm^{-1} mais la bande C-Cl est difficile à déceler. Elle paraît en effet se confondre avec la bande de vibration de déformation hors du plan



cis dans la région 600-640 cm^{-1}. La présence de l'halogène est cependant mise en évidence par l'analyse du produit et de son paranitrobenzoate.

Ce chloroalcool 75 n'est pas très stable. Abandonné quelques temps à 20°, il brunit lentement avec dégagement de vapeurs acides.

S'il est alors redistillé, on recueille une fraction légère précédant l'alcool. Cette fraction augmente en quantité si l'on réalise la distillation à température plus élevée, si bien qu'à partir de 200° elle constitue la majorité du distillat. Le composé ainsi isolé présente un spectre IR où l'on ne relève pas de bande de vibration de l'hydroxyle dans la région 3600 cm^{-1} mais où l'on note par contre une bande située à 1020 cm^{-1}, attribuable à une liaison C-O-C. Cette valeur, caractéristique d'un cycle furannique de jonction trans, laisse supposer que nous avons isolé le Δ-4 tétrahydrophtalanne trans 76. La preuve est fournie par l'hydrogénation de cet éther. On recueille un composé dont le spectre IR et l'indice de réfraction sont identiques à ceux de l'hexahydrophtalanne trans 67 que nous avons précédemment préparé.



8 75 76

15 77 67

Par analogie avec la lactonisation du chloroacide 55, il est logique de penser que le chloroalcool 75 a subi une hétérocyclisa-

tion en éther par perte d'acide chlorhydrique.

L'instabilité du chloroalcool 75 nous a fait hésiter à l'hydrogéner pour atteindre son homologue saturé 77. Nous avons pu préparer ce dernier par réduction de l'ester 15, provenant de l'hydrogénation du chloroester 8, ce qui a permis de vérifier la reproductibilité de la méthode à l'hydrure d'aluminium et de lithium. Le spectre IR du chloroalcool 77 présente la bande caractéristique de l'hydroxyle libre à 3618 cm^{-1}. La bande de liaison C-Cl apparaît à 664 cm^{-1}. Cet alcool fournit un paranitrobenzoate F = 61-2° identique à celui signalé par HAGGIS et OWEN pour un chloroalcool préparé par traitement dihydroxyméthyl-1,2 cyclohexane trans dans l'acide chlorhydrique concentré (53).

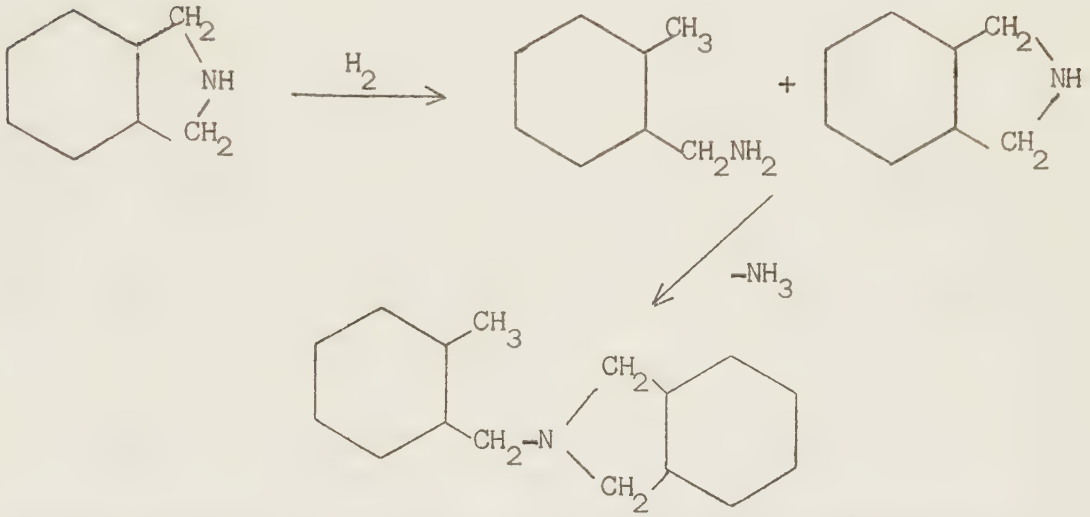
Ces auteurs observent également l'hétérocyclisation du chloroalcool en éther trans. Le fait a été rapidement contrôlé. Chauffé au dessus de 200°, le chloroalcool 77 donne naissance à un éther que son spectre IR (ν (C-O-C) = 1016 cm^{-1}) et son indice de réfraction identifient à l'hexahydrophtalanne trans 67 précédemment préparé.

REDUCTION DE NITRILES

Nous avons également étudié la réduction du Δ-4 chlorométhyl-2 cyano-1 cyclohexène 7. Ce nitrile, hydrogéné dans l'éthanol à 80° et sous une pression de 80 Kg, fournit avec un excellent rendement un chlorhydrate d'amine, F = 178°, 78. Ce composé, traité en milieu alcalin, libère en effet une amine 79, caractérisée par un picrate, F = 175°. L'examen du spectre IR montre que l'on est en présence d'une amine secondaire. Au delà de 3000 cm^{-1} on ne distingue qu'une bande de vibration N-H à 3280 cm^{-1} et aucune bande de

fonction aminée au voisinage de 1600 cm^{-1}. Ce composé présente la structure de l'hexahydroisoindoline.

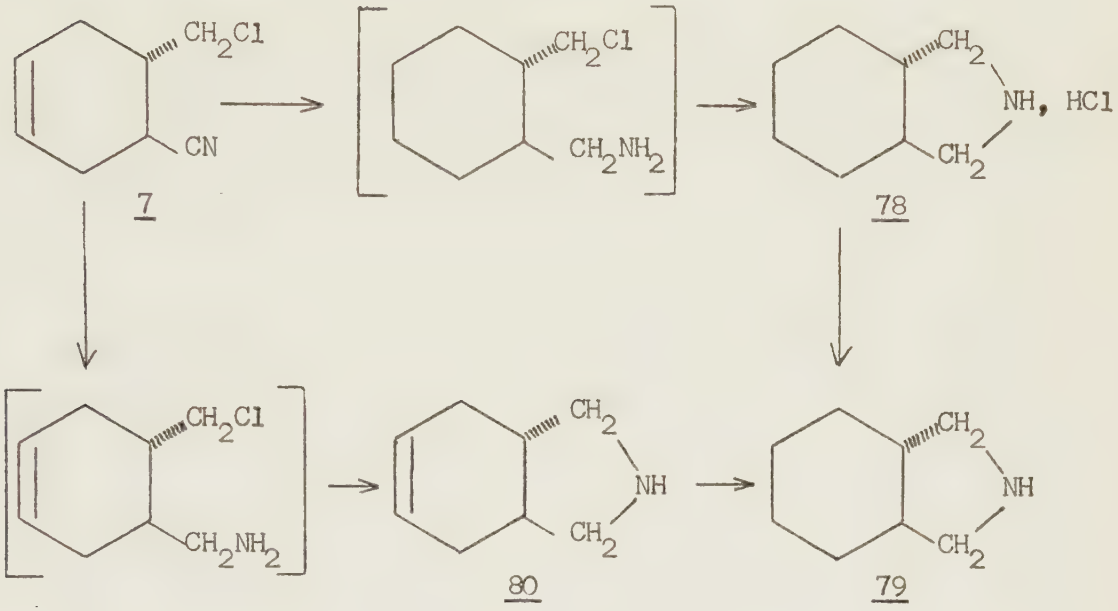
Une telle amine a déjà été isolée par WILLEMART, CADIOT, DUNET ET RATOUIS (63) au cours de l'hydrogénation d'imides. Mais il faut souligner la remarque faite par ces auteurs : au cours de l'hydrogénation, l'hexahydroisoindoline formée, qui est supposée de configuration cis, subit des réactions parallèles d'hydrogénolyse et de condensation schématisées ci-dessous :



L'amine tertiaire de condensation a été isolée et synthétisée par une autre voie.

Ce résultat est significatif. L'amine 79 bloquée sous forme de chlorhydrate n'a pu se condenser. Ainsi s'explique l'excellent rendement de l'hydrogénation du chloronitrile 7, alors que des réactions identiques menées dansl'alcool saturé d'ammoniac ont fourni à côté de l'amine libre 79 un fort pourcentage de produits de condensation.

Cette possibilité étant éliminée, il nous fallait cependant envisager l'éventualité de réactions d'hydrogénolyse. Les résultats spectroscopiques fournis par l'amine 79 rendaient cette hypothèse peu probable. Pour nous en assurer, nous avons préparé le méthyl-2 aminométhyl-1 cyclohexane afin de le comparer à l'amine 79.

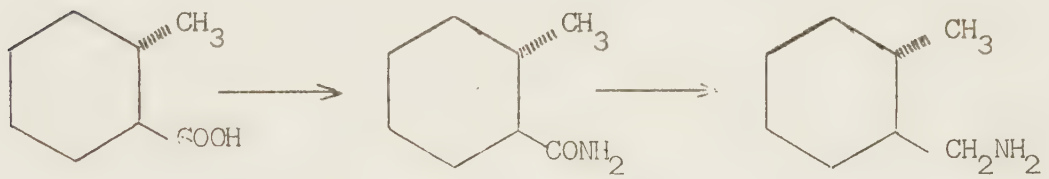


Nous avons effectué la réduction des fonctions nitrile et chlorométhyle du composé 7 par l'hydrure d'aluminium et de lithium dans le but d'obtenir l'amine primaire désirée de configuration trans. Mais en fin de réaction, nous avons isolé un composé présentant à nouveau les caractéristiques d'une amine cyclique. L'examen de son spectre IR montre une seule bande de vibration N-H à 3280 cm^{-1} et aucune bande de fonction aminée vers 1600 cm^{-1}, en dehors de la bande de liaison C=C située à 1641 cm^{-1}. Il faut en déduire que le groupe chlorométhyle n'a pas été réduit par l'hydrure d'aluminium et de lithium. Il a ainsi permis une hétérocyclisation dès la destruction du complexe formé au cours de la réduction consuisant à la Δ-4 tétrahydroisoindoline trans 80.

Ce résultat offre des similitudes avec la cyclisation des chloroalcools 75 et 77 en éthers. Comparativement, la formation du chlorhydrate 78 relève du même processus réactionnel : l'hydrogénation du chloronitrile 7 fournit une chloroamine se cyclisant en amine secondaire par perte d'acide chlorhydrique. Cet acide donne naissance à son tour au chlorhydrate 78.

L'hydrogénation de l'amine 80 fournit son homologue saturé qui par comparaison des spectres IR et des dérivés caractéristiques s'identifie à l'amine 79. La configuration trans de cette dernière est ainsi prouvée.

Pour accéder au méthyl-2 aminométhyl-1 cyclohexane, il fallait donc utiliser une autre voie. Nous avons choisi la réduction de l'amide de l'acide méthyl-2 cyclohexane carboxylique trans 14, déjà utilisé au début de cet exposé pour confirmer la structure du chloronitrile 7. Cet amide 81, réduit par l'hydrure d'aluminium et de lithium dans le tétrahydrofuranne fournit l'amine primaire attendue 82. L'examen du spectre IR indique en effet deux bandes de vibra-

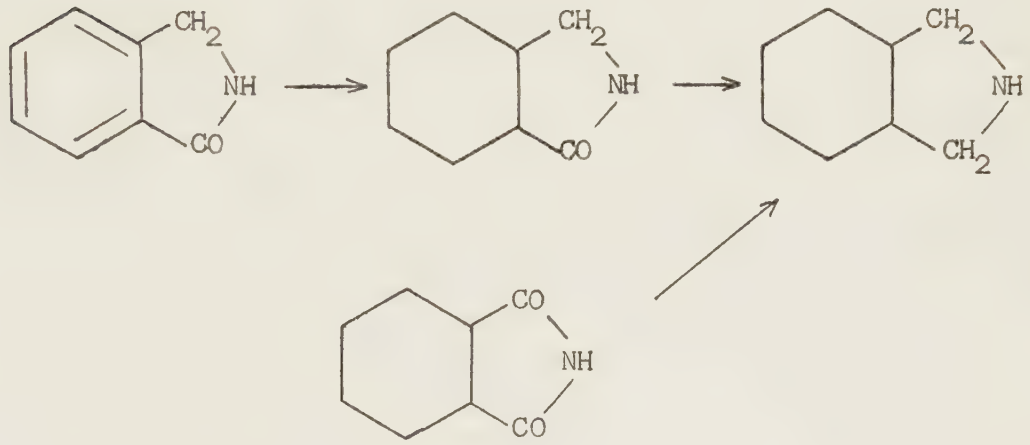


14 81 82

tion N-H situées à 3373 et 3295 cm^{-1} et une bande à 1612 cm^{-1}. Cette amine trans diffère totalement par son spectre IR et ses dérivés caractéristiques de l'amine 79. Ce dernier résultat achève de démontrer que l'amine 79 est l'hexahydroisoindoline trans.

Il restait encore une dernière comparaison qui pouvait se ré-

véler utile : celle de l'amine 79 et de l'hexahydroisoindoline cis. La préparation de ce composé est fournie par RICE etGROGAN (64). Ces auteurs réduisent par l'hydrure d'aluminium et de lithium le Δ -4 tétrahydrophtalimide cis en l'amine cyclique correspondante qui est ensuite hydrogénée en l'hexahydroisoindoline cis. Parallèlement WILLEMART et coll. (63) signalent l'obtention d'une amine cyclique qu'ils supposent de configuration cis. Ces auteurs, se basant sur les hydrogénations catalytiques d'amides en amines (65), réduisent par le même procédé la phtalimidine en hexahydrophtalimidine (F = 100°) de configuration indéterminée puis cette lactame en hexahydroisoindoline. Cette même amine est également isolée par réduction électrolytique de l'hexahydrophtalimide cis.

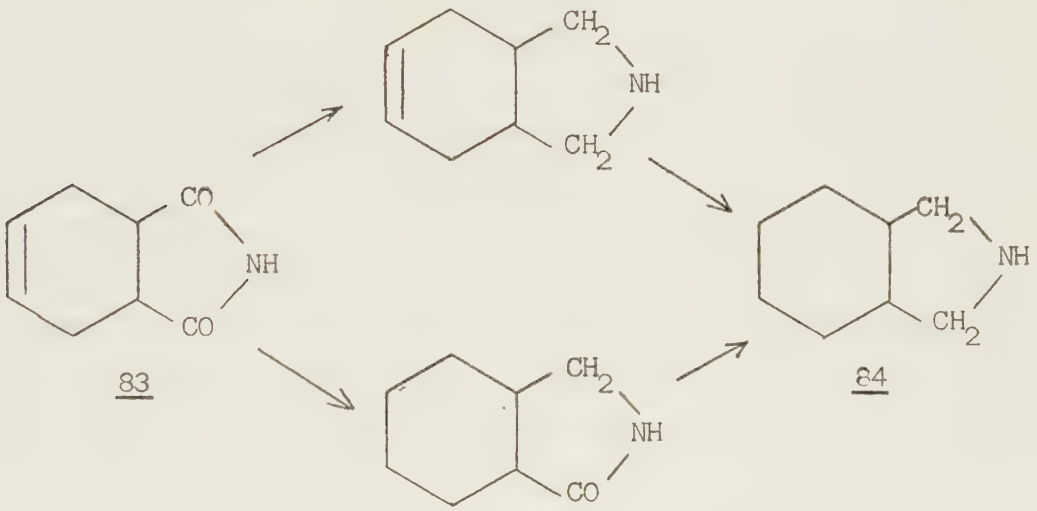


Toutefois les données caractéristiques fournies par WILLEMART et coll. diffèrent sensiblement de celles publiées par RICE et GROGAN. Ceci nous a incités à étudier partiellement des différents travaux.

Nous avons préparé le Δ -4 tétrahydrophtalimide cis 83 par traitement de l'anhydride cis correspondant dans l'ammoniaque. Cet

imide est ensuite réduit par l'hydrure d'aluminium et de lithium en l'amine cyclique attendue. Par hydrogénation de cette dernière, on recueille l'hexahydroisoindoline cis 84 (picrate : F = 162°).

Nous avons ensuite hydrogéné l'imide 83 dans l'espoir de retrouver l'hexahydrophtalimide, F = 100°, décrite par WILLEMART et coll. Cette réaction, déjà réalisée par HALL (66), l'avait conduit à isoler une lactame de point de fusion, F = 77-8°, ce qui créait une incertitude supplémentaire. Pour notre part, nous avons recueilli une lactame 85, de point de fusion, F = 100°, en accord avec WILLEMART. Le spectre IR de ce composé indique la présence d'une

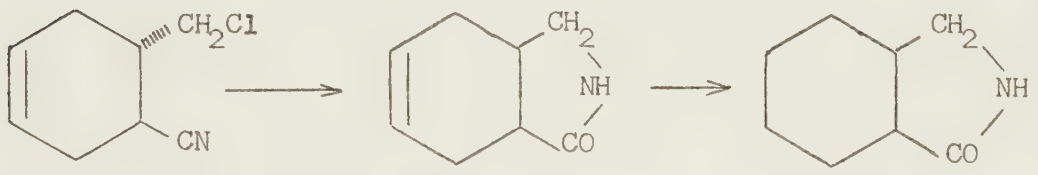


83 84 85

fonction carbonylée à 1708 cm^{-1} et d'une fonction aminée sous la forme de trois bandes situées respectivement à 3456, 3210 et 3107 cm^{-1}. La réduction de cet hexahydrophtalimidine par l'hydrure d'aluminium et de lithium fournit l'amine cyclique correspondante que son spectre IR (ν (N-H) unique = 3280 cm^{-1}) et ses dérivés caractéristiques identifient à l'amine cis 84. La configuration cis de la lactone 85 est ainsi élucidée. Soulignons enfin que l'amine cis 84 se différencie également par son spectre et ses dérivés de l'amine cyclique 79.

Nous aurions aimé achever ce travail en réalisant parallèlement à la synthèse de RICE ET CROGAN la réduction de l'hexahydrophtalimide trans en l'amine 79. La littérature ne nous a pas encouragés dans ce sens. Les essais de préparation de cet imide par fusion de l'urée et de l'anhydride correspondant n'ont fourni jusqu'à présent qu'un solide, F = 165° (67), auquel on ne peut attribuer la structure de l'hexahydrophtalimide (68, 69). Nous avons tenté de remplacer l'urée par l'ammoniaque au cours du traitement de l'anhydride. Mais nous n'avons recueilli que le solide, F = 165°, déjà signalé. Par ailleurs son insolubilité a rendu impossible toute réduction par l'hydrure d'aluminium et de lithium.

L'hydrogénation de l'imide 83 en lactame a permis de résoudre une réaction d'hétérocyclisation particulière intervenue au départ du chloronitrile 7. Le traitement de ce composé par l'ammoniac en solution éthanolique à 180° fournit à la place de l'amine de substitution attendue, un solide, F = 82°, 86, ne présentant plus la bande caractéristique d'un nitrile dans son spectre IR. Par contre, on y remarque une bande carbonyle à 1704 cm^{-1}. Ce résultat, appuyé par l'analyse du composé laissait supposer que l'on était en présence d'une lactame. L'hydrogénation du solide F = 82° en apporte

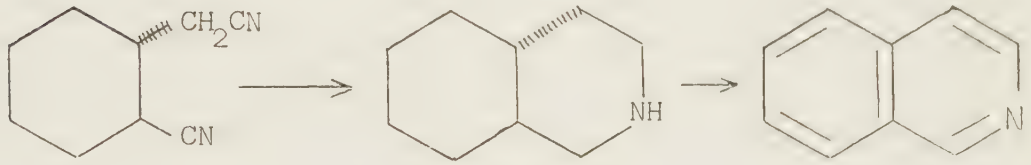


7 86 85

la confirmation. L'homologue saturé, F = 98°, présente en effet un spectre IR et un point de fusion qui l'identifient à l'hexahydrophtalimidine cis 85.

En dernier lieu, nous avons étudié la réduction par l'hydrure d'aluminium et de lithium du cyanométhyl-2 cyano-1 cyclohexane 24. Cette réaction fournit la décahydroisoquinoléine trans 87, confirmée par son picrate, F = 177° (22,70) et son spectre IR. On ne remarque dans ce dernier qu'une seule bande de liaison N-H à 3275 cm^{-1} et aucune absorption dans la région 1600 cm^{-1}. Il est singulier de noter à propos de cette réduction et de celle du chloronitrile 7, qu'au cours de la préparation du Δ-4 diaminométhyl-1,2 cyclohexène, il n'a pas été signalé d'hétérocyclisation (71).

L'amine 87, déshydrogénée par le palladium sur charbon à 310°, fournit l'isoquinoléine 88 (picrate : F = 222°) (72). Son

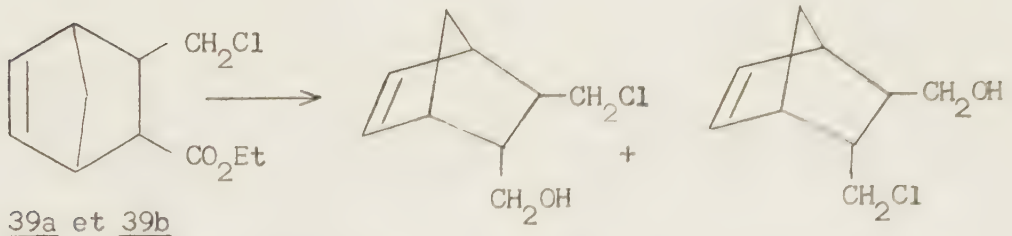


24 87 88

spectre UV est conforme aux données déjà établies (73). Ce dernier résultat confirme que l'amine 87 est bien la décahydroisoquinoléine. Cette dernière est donc le produit d'hétérocyclisation par perte d'ammoniac de la diamine résultant de la réduction du dinitrile 24. L'amine 87 est d'ailleurs accompagnée dans ses queues de distillation d'une faible quantité de produit qui pourrait être la diamine attendue. Elle présente en effet dans son spectre IR deux bandes caractéristiques de la fonction amine primaire à 1600 et 1658 cm^{-1}.

APPLICATION A LA SERIE Δ-5 BICYCLO (2,2,1) HEPTENIQUE

Les procédés de réduction utilisés sur les esters et les nitriles de la série Δ -4 cyclohexénique s'avèrent parfaitement reproductibles en série bicyclique. Ainsi la réduction par l'hydrure d'aluminium et de lithium du mélange d'esters endo et exo 39a et 39b ne touche pas le groupe chlorométhyle porté par le cycle. On isole ainsi le mélange des deux chloroalcools attendus. La présence de ces deux isomères est vérifiée par chromatographie en couche mince sur alumine. Le spectre IR du mélange indique bien qu'il est exempt des esters initiaux. La bande de l'hydroxyle libre apparaît à 3636 cm^{-1} et celle de la liaison C-O à 1043 cm^{-1}. Comme il était prévisible, la configuration trans des groupes chlorométhyle et hydroxyméthyle n'a pas permis leur hétérocyclisation par chauffage.

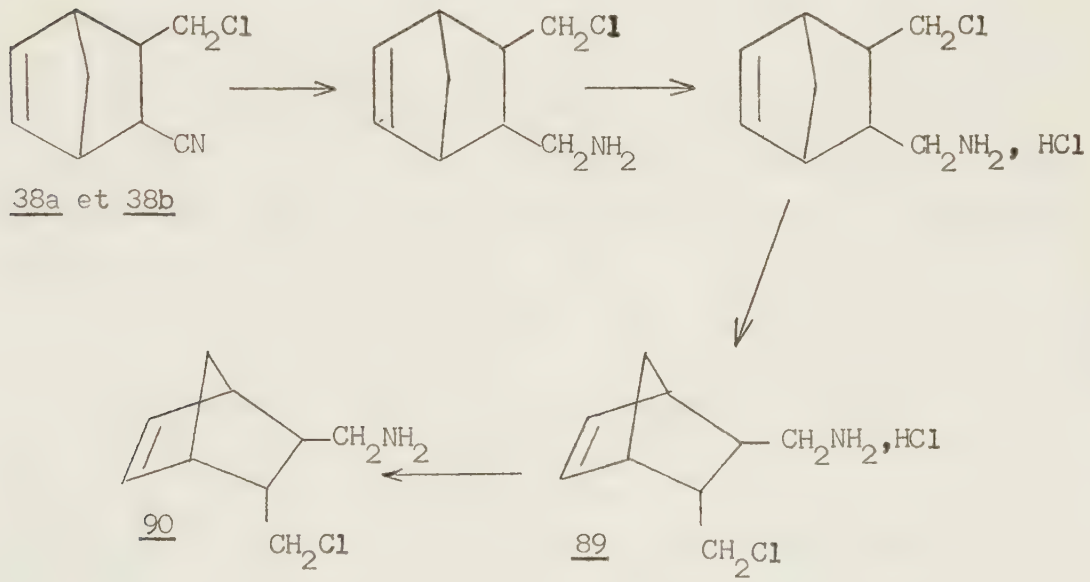


39a et 39b

Cependant dans cette série de composés, le groupe hydroxyméthyle en position endo peut donner lieu à une réaction d'hétérocyclisation particulière. Ainsi le Δ-5 hydroxyméthyl-2-endo bicyclo (2,2,1) heptène est susceptible en milieu acide d'une cyclisa-

tion en éther sur le carbone éthylénique en position 6 (74, 75). Cette réaction paraissait utilisable pour un fractionnement du mélange des chloroalcools isolés. Mais, ni le traitement par l'acide sulfurique dilué ni celui par l'acide para-toluène sulfonique n'ont fourni le résultat escompté. Cet échec est certainement dû au fait que le mélange d'alcools contient un très fort pourcentage du composé possèdant le groupe hydroxyméthyle exo. Par ailleurs, au cours de ces réactions, les produits initiaux n'ont été que très partiellement récupérés.

Par contre les produits de réduction des chloronitriles endo et exo 38a et 38b sont plus aisèment fractionnables. Le traitement de ces nitriles par l'hydrure d'aluminium et de lithium dans l'éther à 0° fournit un mélange d'amines endo et exo dont le groupe chloro-



méthyle n'a pas été réduit. Malgré ces conditions, la réduction des nitriles est totale car on ne récupère pas le produit initial. Le mélange d'amines isomères est ensuite traité par l'acide chlorhydri-

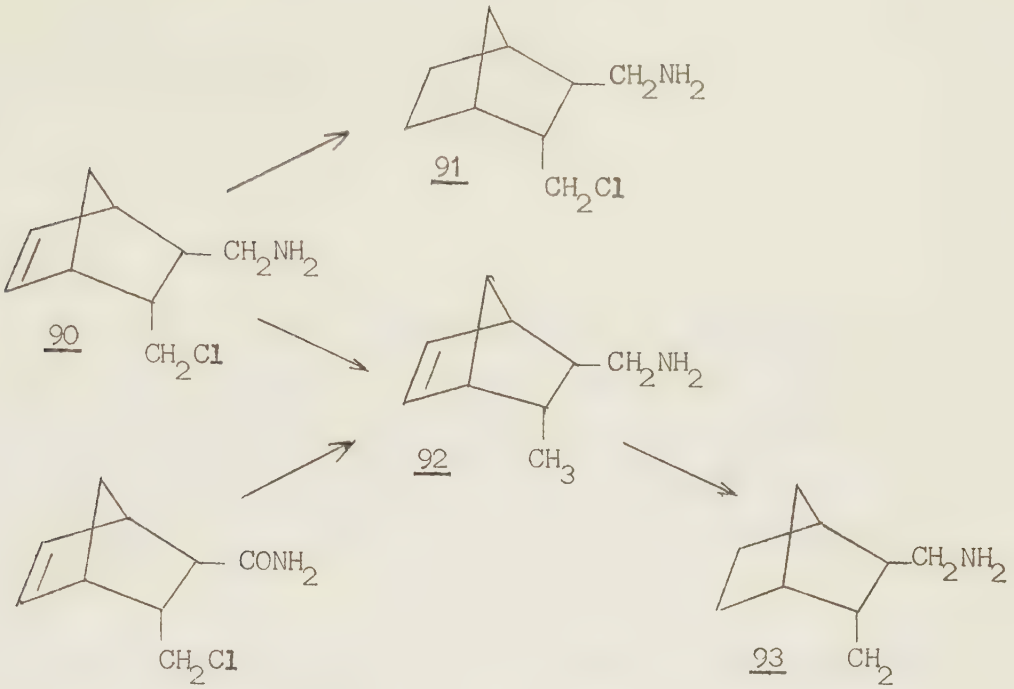
que sec dans l'éther anhydre. On isole ainsi un mélange de chlorhydrates d'amine, fractionné par recristallisation, ce qui permet de recueillir le plus abondant 89. Ce dernier correspond obligatoirement au chlorhydrate de l'amine exo puisque son produit d'origine, le nitrile exo 38a, représente la majorité (94 %) du mélange des nitriles 38a et 38b.

Le chlorhydrate 89, traité en milieu alcalin, libère l'amine exo correspondante 90 (picrate : F = 201°). Cette amine, pas plus que les chloroalcools précédemment cités, ne subit d'hétérocyclisation entre ses deux substitutions chlorométhyle et aminométhyle. Le spectre IR de cette amine correspond à celui attendu pour une amine primaire. Il présente deux bandes de liaison N-H à 3368 et 3290 cm^{-1} et une bande de déformation à 1598 cm^{-1}. La bande de liaison C=C apparaît à 1572 cm^{-1}.

L'amine 90 est hydrogénée en son homologue saturé 91 (picrate : F = 210°). Son spectre IR présente les trois bandes de vibration N-H déjà distinguées dans le spectre de l'amine 90. Il apparaît également une bande de liaison C-Cl à 701 cm^{-1}, qui dans le spectre de l'amine 90 semblait masquée par une forte bande de vibration de déformation hors du plan $\begin{matrix} & C = C & \\ / & & \backslash \\ H & & H \end{matrix}$ cis.

Pour assurer l'attribution de cette bande d'absorption à la vibration C-Cl, nous avons réduit le groupement chlorométhyle de l'amine 90 par l'hydrure d'aluminium et de lithium dans le tétrahydrofuranne au reflux. On isole ainsi l'amine exo 92 (picrate : F = 244°) dont le spectre IR présente les trois bandes caractéristiques déjà citées d'une amine primaire. On remarque également l'apparition de la bande du groupe méthyle à 1372 cm^{-1} et la bande de vibration

hors du plan $\begin{matrix} H \\ \diagdown \\ C = C \\ \diagup \\ H \end{matrix}$ cis à 705 cm^{-1}. Cette dernière dis-



paraît par hydrogénation de l'amine 92 en son homologue saturé 93 (picrate : F = 241°). Elle recouvrait donc, comme nous l'avions supposé, la bande de liaison C-Cl dans le spectre de l'amine 90.

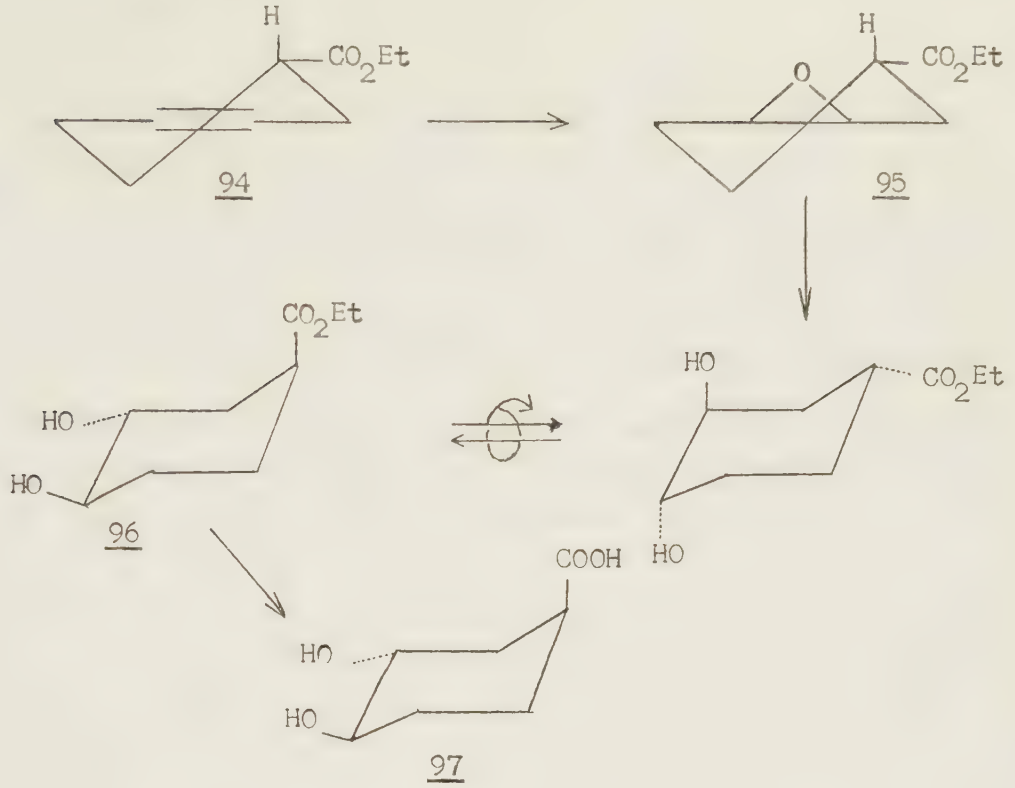
Il a paru cependant nécessaire d'apporter une confirmation supplémentaire de la structure de cette série d'amines. Nous possèdions pour ce travail un composé de configuration déterminée, l'amide F = 125° du nitrile exo 38a, précédemment isolé au cours de l'hydrolyse par l'eau oxygénée en milieu alcalin du mélange des nitriles 38a et 38b. Nous avons réduit simultanément les deux fonctions de ce composé par l'hydrure d'aluminium et de lithium dans le tétrahydrofuranne au reflux. L'amine isolée après cette opération s'identifie par son spectre IR et son picrate à l'amine 92 dont la structure est ainsi confirmée.

III - EPOXYDATION

Nous avons insisté jusqu'à présent sur les réactions d'hétérocyclisation intervenant entre deux substituants voisins d'un dérivé cyclohexénique. Pour compléter ce schéma réactionnel, il était intéressant d'étudier le comportement des composés Δ-4 cyclohexéniques vis à vis d'une réaction d'hétérocyclisation particulière, l'époxydation.

Dans ce but, nous avons employé comme agent d'époxydation l'acide péracétique (76,77) et comme oléfine de départ un composé de préparation aisée, le Δ-3 cyclohexène carboxylate d'éthyle 94. Cet ester est obtenu par condensation diénique du butadiène et de l'acrylate d'éthyle. Le traitement par l'acide peracétique permet d'isoler après vingt quatre heures de contact l'époxyde attendu 95. Cet époxyde est hydraté par l'acide acétique dilué, technique déjà utilisée pour l'ouverture de l'époxyde du cyclohexène (78). On sait qu'au cours d'une telle réaction, on attend normalement un diol de configuration trans, préférentiellement diaxal (78,79, 80). Le résultat de l'hydratation est le diol attendu 96 au dihydroxy-3,4 cyclohexane carboxylate d'éthyle, F = 74°, dont le spectre IR a été étudié en solution diluée dans le tétrachlorure de carbone. Il présente vers 3600 cm^{-1} une bande de vibration de l'hydroxyle libre à 3624 cm^{-1}, accompagnée d'une bande d'association intramoléculaire à 3593 cm^{-1}. Le diol 96 possède donc ses deux groupes

hydroxyles en position diéquatoriale. Cette apparente contradiction

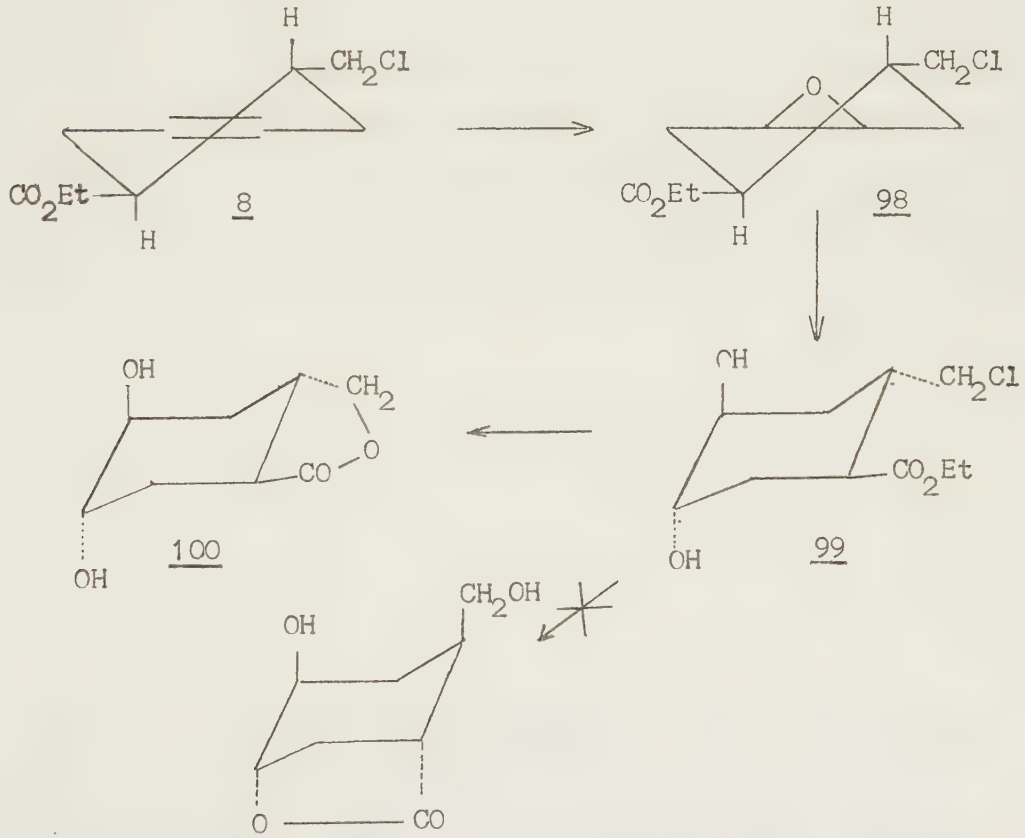


avec le principe précédemment énoncé s'explique aisément. L'ester initial 94 et son époxyde 95 présentent un groupe carboxyle en position équatoriale. L'ouverture de cet époxyde fournit un diol diaxial qui prend préférentiellement la conformation : diol diéquatorial, carboxyle axial.

Ce résultat est confirmé par le produit d'hydrolyse de l'ester 96. Ce produit est péniblement isolé par suite de sa solubilité dans le milieu réactionnel. On recueille cependant un acide-diol 97, F = 134°, auquel GREWE (58,81) a donné la configuration de l'acide dihydroxy-3 trans, -4 cis, -cyclohexane carboxylique. L'auteur prépare ce diol par action de l'acide performique sur l'acide Δ-3 cyclohexène carboxylique. Il remarque par ailleurs que l'acide-diol

97 est susceptible de fournir par chauffage un produit de lactonisation 1-4 correspondant à une δ-lactone de forme bateau, preuve supplémentaire de sa configuration.

Une fois ces résultats acquis, nous les avons appliqués à un homologue disubstitué de l'ester 94, le Δ-4 chlorométhyl-2 cyclohexène carboxylate d'éthyle 8. Cet ester nous a permis de réaliser une étude parallèle intéressante. Sur la base des résultats d'hétérocyclisation obtenus à partir de ce composé, on sait en effet que ses deux substitutions, CO_2Et et CH_2Cl sont préférentiellement en position diéquatoriale. Dans une telle conformation, il n'y a aucun empêchement à l'ouverture de l'époxyde de l'ester 8 en diol diaxial et au maintien de cette structure.

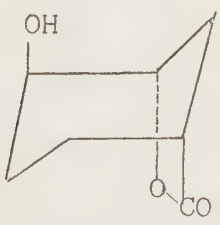


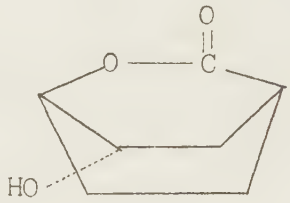
Nous avons donc traité l'ester 8 par l'acide paracétique dans

des conditions indentiques aux précédentes et isolé l'époxyde attendu 98. Le rendement de la réaction est semblable à celui obtenu au départ de l'ester 94. L'introduction du groupe chlorométhyle sur le cycle n'a donc pas modifié la réactivité de la liaison éthylénique. Le spectre IR de l'époxyde 98 présente la bande caractéristique de cette fonction à 822 cm^{-1}.

Comme son homologue 95, cet époxyde est hydraté par l'acide acétique dilué. On recueille le diol correspondant 99, F = 60°. L'examen du spectre IR de ce composé prouve sa conformation diaxiale. Etudié en solution diluée, le diol 99 ne présente qu'une seule bande de vibration de l'hydroxyle libre à 3625 cm^{-1}.

L'hydrolyse basique de l'ester-diol 99 fournit une γ-lactone 100 présentant les caractéristiques suivantes : F = 124°, ν (C=O) = 1760 cm^{-1} (pastille KBr). La diminution de fréquence lactonique observée ici relativement aux lactones que nous avons déjà étudiées pourrait faire hésiter à attribuer au composé 100, la structure d'une γ-lactone. Mais de tels abaissements de fréquence ont déjà été observés à partir de lactones hydroxylées. GREWE (58) a étudié les lactones dérivant des acides dihydroxy-3,4, cyclohexane carboxyliques :



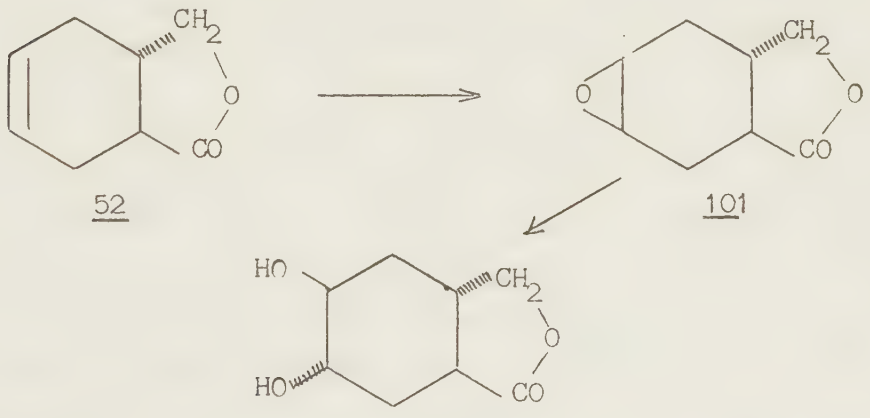


Les spectres IR de ces lactones présentent les valeurs suivantes : la γ-lactone absorbe à 1748 cm^{-1} et la δ-lactone dérivant de l'acide dihydroxylé 97 précédemment isolé absorbe à 1724 cm^{-1} Un résultat analogue a également été observé sur des hydroxylactones-acides en série perhydrophénanthrénique (59). Ces écarts comme nous

l'avons déjà signalé à propos de l'iodolactone 73 sont très probablement imputables aux liaisons intermoléculaires apparaissant à l'état solide.

Il faut noter par ailleurs que la lactonisation aboutissant au composé 100 est instantanée. Ce résultat élimine l'hypothèse d'une δ-lactone car une telle cyclisation exigerait une forme bateau et par là-même des conditions de lactonisation assez énergiques. Par ailleurs, la γ-lactone-diol 100 ne peut provenir d'une lactonisation 1-5, car l'hétérocyclisation dans ce cas exigerait une épimérisation de l'ester-diol initial 99 amenant ses quatre substitutions en position axiale. La lactone 100 provient donc d'une lactonisation des substituants 1,2. Cela est confirmé par l'examen de son spectre IR pris en solution diluée. On remarque une seule bande de vibration de l'hydroxyle libre à 3623 cm^{-1}. L'absence de bande d'association intramoléculaire infirme la possibilité d'une lactonisation 1,5.

L'obtention de l'hydroxylactone 100 par une seconde voie à fourni une preuve supplémentaire de sa configuration. Nous avons

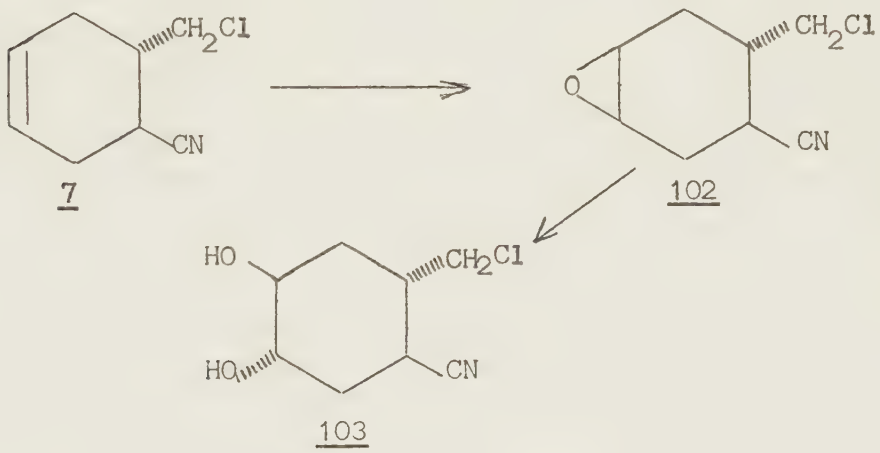


52 101 100

utilisé pour ce travail un composé de conformation diéquatoriale,

déterminée, le Δ-4 tétrahydrophtalide trans 52. Cette lactone traitée par l'acide perbenzoïque conduit à l'époxyde correspondant 101 F = 80°. Son spectre IR présente la bande d'une γ-lactone à 1790 cm^{-1} et d'un époxyde à 780 cm^{-1}. L'époxyde 101, hydraté par l'acide acétique dilué, fournit un produit d'ouverture, F = 124°, absolument identique à l'hydroxylactone 100.

L'époxydation du Δ-4 chlorométhyl-2 cyano-1 cyclohexène 7 s'est révélée beaucoup plus difficile que les précédentes. Le traitement de ce nitrile par l'acide peracétique aussi bien à température ambiante qu'à 50°, n'a pu fournir l'époxyde correspondant. Seule la chromatographie en couche mince a permis de le mettre en évidence dans les queues de distillation du nitrile récupéré en fin de réaction. Il a été nécessaire pour isoler l'époxyde du nitrile 7 d'utiliser l'acide perbenzoïque. Ce peracide a conduit à l'époxyde



7 102 103

102 présentant les caractéristiques suivantes :

F = 64°, ν (C≡N)= 2249 cm^{-1} et ν (C—O—C) = 814 cm^{-1}

L'hydratation de l'époxyde 102 fournit le diol attendu 103, F = 94° Comme précédemment, l'ouverture de l'époxyde permet d'isoler un

diol diaxial. Le spectre IR du diol 103, étudié en solution diluée, montre une bande unique de vibration de l'hydroxyle libre à 3622 cm^{-1}.

On a pu noter que l'introduction du groupe chlorométhyle sur le noyau cyclohexénique n'a pas provoqué de modification dans la réactivité de la liaison éthylénique de l'ester 8. Par contre, le comportement de cette liaison a été profondèment modifié lorsque sur le noyau cyclohexénique nous avons substitué au groupe ester, la fonction nitrile. Ce résultat est un exemple du rôle indirect mais peut-être important que les substituants 1,2 d'un cycle Δ-4 cyclohexénique jouent sur la réactivité de la liaison éthylénique.

Nous avons pu constater un phénomène analogue dans la série des composés bicyclo (2,2,1) hepténiques. Le mélange des nitriles isomères 38a et 38b, traité par l'acide paracétique, est récupéré inchangé. Il est nécessaire d'utiliser une nouvelle fois l'acide perbenzoïque. Cependant on sait qu'une telle réaction peut aboutir à la formation d'époxydes isomères endo et exo. Ainsi l'époxydation du norbornène fournit un mélange d'époxydes très riche en forme exo (94 %) mais contenant 6 % de forme endo (82). Nous avons appliqué ce résultat au mélange des nitriles exo 38a et endo 38b où, on le sait, prédomine la forme exo (94 %). Dans ce cas, l'époxydation fournit un mélange de quatre époxydes répartis comme suit.

- les époxydes endo et exo du nitrile 38a. Ils représentent obligatoirement la majorité du mélange. Mais le plus abondant de ces deux époxydes est l'isomère exo. Ce dernier constituera donc la fraction la plus importante du mélange résultant de l'époxydation.
- les époxydes endo et exo du nitrile 38b. Ils ne peuvent représenter que 6 % du mélange et le plus abondant de ces deux époxydes est également l'isomère exo. On voit immédiatement que

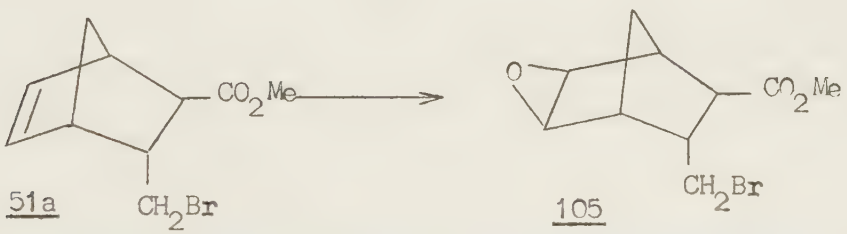
l'époxyde endo ne sera que très difficilement décelable.

Ce raisonnement a été confirmé par la chromatographie en couche mince sur alumine. Après traitement du mélange des nitriles 38a et 38b par l'acide perbenzoïque, ce procédé révèle la présence de trois composés, l'un étant en quantité très importante. La recristallisation fractionnée de ce mélange a permis d'isoler un époxyde 104, F = 78°, en quantité suffisante pour prouver qu'il correspond bien à l'époxyde exo du nitrile 38a.

38a 104

Le spectre IR de l'époxyde 104 présente la bande caractéristique de cette fonction à 846 cm^{-1}. Une telle valeur est généralement signalée dans la littérature pour les époxydes exo de la série Δ-5 bicyclo (2,2,1) hepténique (60, 83, 84).

Une valeur analogue a d'ailleurs été obtenue à partir d'un ester de cette série. L'époxydation par l'acide perbenzoïque de l'ester bromométhylé 51a a fourni l'époxyde attendu 105. La chroma-



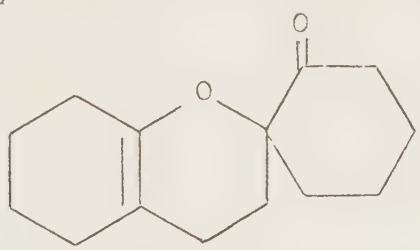
51a 105

tographie en couche mince révèle un produit unique. La bande caractéristique d'un époxyde exo se situe dans le spectre IR du composé 105 à 847 cm^{-1}.

IV - CONDENSATION DE LABASE DE MANNICH DE LA CYCLOHEXANONE ET DE L'ETHYLVINYLETHER

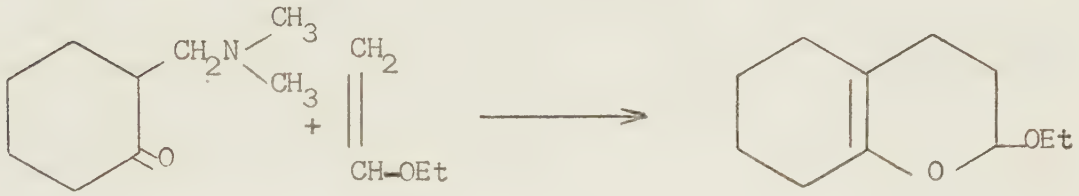
Nous avons entrepris ce travail dans l'espoir d'atteindre une nouvelle série de composés cyclohexaniques disubstitués, utilisant comme intermédiaire la condensation de la base de Mannich de la cyclohexanone en tétrahydrochromanne.

On sait que les bases de Mannich de cyclanones opposées à des diènes jouent le rôle de diénophile et permettent d'accéder à des composés de structure spirannique (85). Pourtant de telles bases sont susceptibles de se comporter également comme diène. Leur désamination thermique donne naissance à un composé possédant la structure d'un dimère. Ce dernier ne peut correspondre qu'à la condensation de deux molécules de méthylène-2 cyclanones, l'une réagissant comme diène et l'autre comme diénophile. Ainsi la base de Mannich de la cyclohexanone conduit au dimère suivant :



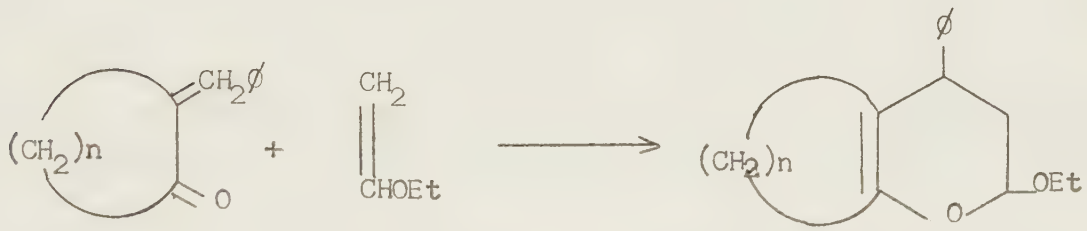
Nous avons donc tenté d'utiliser ces propriétés diéniques en

opposant à une base de Mannich de cyclanone un diénophile agissant obligatoirement comme tel. La condensation de la base de Mannich de la cyclohexanone et du styrène a échoué par suite de la polymérisation trop rapide du diénophile. Par contre l'éthylvinyltéther, diénophile assez peu réactif mais thermiquement stable, a réagi sur la même base avec un rendement de 33 %. On fractionne aisément l'éthoxy—2 tétrahydro-5,6,7,8 chromanne 106 du dimère formé également au cours de la réaction.



106

L'orientation de l'addition s'est faite dans le sens de la formation d'un éthoxy-2 chromanne, résultat que l'on devait normalement attendre (86). Il est d'ailleurs confirmé par les travaux de LONGLEY et EMERSON (87) concernant la condensation de l'éthylvinyléther et de méthylène-2 cyclanones telles les benzylidène-2 cyclopentanone et cyclohexanone.

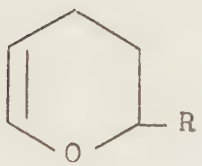


n = 3 et 4 n = 3 et 4

La structure du tétrahydrochromanne 106 a été confirmée par l'étude de ses spectre infra-rouge, ultra-violet et de résonance

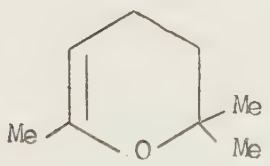
magnétique nucléaire. L'examen du spectre IR montre en effet dans la région 1000-1150 cm^{-1} de nombreuses bandes attribuables au groupement C-O-C-O-C. Les plus intenses sont situées à 1130, et 1090 et surtout 1060 cm^{-1}. Il est intéressant de souligner l'importance de cette dernière bande. Elle est voisine en effet de la bande à 1070 cm^{-1}, seule bande intense de liaison C-O-C apparaissant dans le spectre du 2,3-dihydropyranne. La comparaison peut également s'étendre au groupement = C-O-C que l'on observe à 1237 cm^{-1} pour le tétrahydrochromanne 106 et à 1245 cm^{-1} pour le 2,3-dihydropyranne. Mais l'analogie cesse si l'on étudie la position de la liaison éthylénique. La double liaison de l'éther 106 absorbe à 1693 cm^{-1} et celle du 2,3-dihydropyranne à 1651 cm^{-1}

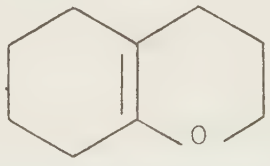
Cette élévation de la fréquence éthylénique, bien que surprenante, est corroborée par les données de la littérature. Elle s'observe généralement (88) lorsque le 2,3-dihydropyranne est substitué sur le carbone en position 2 :



R = - CH_2OAc	C=C = 1639 cm^{-1}
R = - CO_2Et	" = 1653 cm^{-1}
R = - CO_2Et,2Me	" = 1653 cm^{-1}
R = - OAc	" = 1658 cm^{-1}

Le fait est plus significatif encore lorsque les substitutions portent sur la liaison éthylénique. Ainsi la double liaison du 2,2,6-





triméthyl 2,3-dihydropyranne absorbe à 1678 cm^{-1} (89) et celle du

tétrahydro-5,6,7,8 chromanne à 1681 cm^{-1} (90).

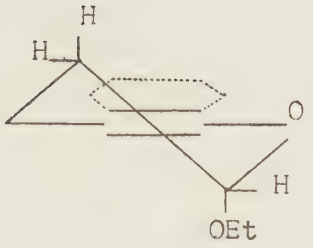
Enfin la liaison éthylénique du dimère déjà cité (91) de la base de Mannich de la cyclohexanone absorbe à 1700 cm^{-1}.

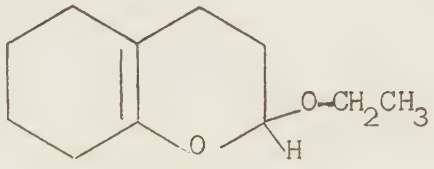
Le spectre ultra violet du tétrahydrochromanne 106 apporte une confirmation supplémentaire : il présente un maximum d'absorption à 207 mμ ($\log \varepsilon = 3,61$) attribuable à une double liaison en α d'un oxygène.

Le spectre R.M.N. est constitué de quatre signaux :

- un signal apparaissant sous la forme d'un triplet centré à 1,15 ppm (J = 7cps) correspondant aux trois protons du groupe méthyle.
- un signal apparaissant sous la forme d'un multiplet centré à 1,75 ppm correspondant aux douze protons méthyléniques des cycles.
- un signal apparaissant également sous la forme d'un multiplet centré à 3,63 ppm et correspondant à deux protons ($-CH_2-$ du groupe éthyle).
- enfin un signal apparaissant sous la forme d'un triplet centré à 4,87 ppm (J = 3 cps) correspondant au proton unique fixé sur le carbone adjacent aux deux fonctions éther, ce qui confirme la position 2 du groupe éthoxyle sur le tétrahydrochromanne 106. La position de ce triplet est due au déblindage provoqué par les deux atomes d'oxygène situés en α et α'. Ce triplet indique bien que les deux protons situés en 3 sont en position équivalente par rapport au proton unique situé en 2, ce qui confère à ce dernier une position pseudo-équato-

riale. Il faut donc admettre que le groupe éthoxyle est pseudo-axial.





106

L'ouverture acido-catalysée de l'éthoxy-2 tétrahydro-5,6,7,8 chromanne fournit le δ-cétoaldéhyde 107 avec un excellent rendement et dans un bon état de pureté. Ce résultat est à souligner, car ce composé déjà préparé par condensation de la cyclohexanone et de l'acroléine en présence de méthylate de sodium (92) n'avait pu être isolé qu'avec un médiocre rendement et accompagné de cyclohexylidène-2 cyclohexanone, mélange difficilement fractionnable.

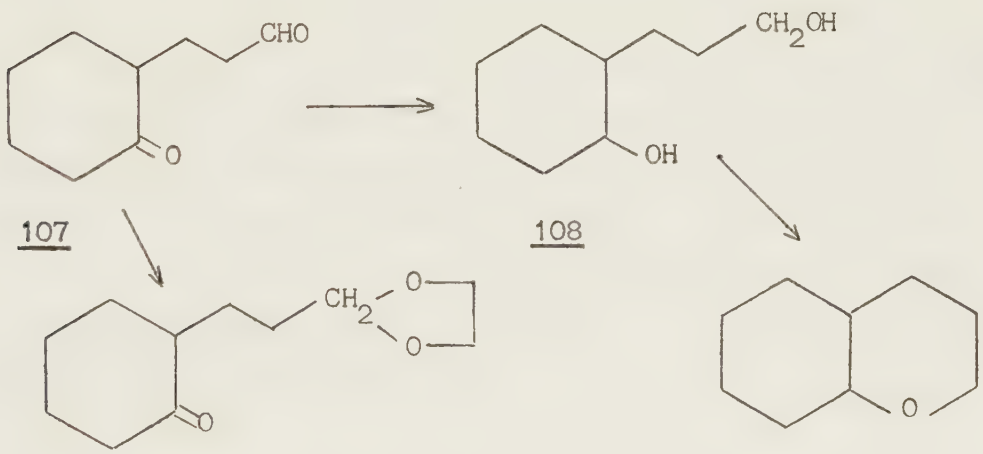
106 107

Le spectre IR de ce δ-cétoaldéhyde confirme sa structure. La bande caractéristique de la fonction cétonique apparaît à 1715 cm^{-1} La fonction aldéhyde se distingue par une bande carbonyle à 1731 cm^{-1} et une bande de liaison C-H à 2720 cm^{-1}.

On peut noter que ce résultat offre des similitudes avec celui récemment publié (90) de l'ouverture acido-catalysée du tétra-

hydro-5,6,7,8 chromanne :

Le δ-cétoaldéhyde 107 constitue une voie d'accès aux composés cyclohexaniques 1,2 disubstitués. Ainsi sa réduction par l'hydrure d'aluminium et de lithium fournit le diol attendu 108 déjà signalé (39,93). En solution concentrée, le spectre IR de ce diol présente essentiellement une bande d'association intermoléculaire à 3325 cm^{-1}. Cette bande disparaît en solution diluée ($5.10^{-3}M$) et permet de distinguer nettement la bande de l'hydroxyle libre à 3627 cm^{-1} accompagnée d'une bande d'association intramoléculaire à 3500 cm^{-1}.



La déshydratation du diol 108 par l'acide para-toluène-sul-

fonique a conduit au produit d'hétérocyclisation attendu, l'hexahydrochromanne 109 (93,94). Son spectre IR le montre exempt d'alcool, les bandes fortes de liaison C-O-C se situant à 1102, 1088 et 1050 cm^{-1} La chromatographie en phase gazeuse de cet écher indique la présence de deux composés, ce qui permet de supposer qu'il est constitué d'un mélange des isomères cis et trans de l'hexahydrochromanne.

Au départ du δ -cétoaldéhyde 107, d'autres réactions sont possibles après blocage de l'une des fonctions carbonylées. En effet, en utilisant les vitesses de cétalisation différentes des groupes cétone et aldéhyde, nous avons pu isoler par réaction du glycol-éthylénique sur le composé 107, un monocétal 110 correspondant au blocage de la fonction aldéhyde.

Le résultat est aisèment vérifiable à partir du spectre IR du monocétal. La bande du groupe aldéhyde y est absente, la cétone apparaissant seule à 1708 cm^{-1}. Le cétal et la cétone formant dans la région 1000-1150 cm^{-1} un groupe de plusieurs bandes, les plus intenses se situant à 1132 et 1028 cm^{-1}.

Dans ce court exposé, nous n'avons eu pour but que de rechercher une méthode rapide et rentable d'obtention de composés cyclohexaniques 1,2-disubstitués pouvant donner lieu à des réactions identiques à celles que nous avons réalisées à partir de la cétone 107. La formation de tétrahydrochromannes à partir des bases de Mannich et l'ouverture du cycle dihydropyrannique constitue une excellente méthode, riche de possibilités.

PARTIE EXPERIMENTALE

CHAPITRE I

NITRILE γ-CHLOROCROTONIQUE 1

Dans un claisen de 1 litre, contenant 100g. de nitrile γ-chloro β-hydroxybutyrique on introduit rapidement un poids égal d'anhydride phosphorique. On établit un vide de 20mm de mercure et plonge la claisen dans un bain d'huile préalablement chauffé à 190°. La distillation très vive cesse d'elle même avec l'apparition de goudrons. Le distillat (lacrymogène) est dilué dans trois fois son volume d'éther et lavé par une solution de carbonate de sodium 10 %. On sèche ensuite les éthers sur sulfate de sodium, chasse et distille le nitrile.

Rendement : 73 %

Eb_{17} = 82 %

IR (CCl_4) : 2240, 1645, 1435, 1412, 965 cm^{-1}

Amide : F = 136° (benzène) Litt (4) : F = 135-5°

NITRILE γ-ACETOXY CROTONIQUE 2

Ce nitrile est préparé à partir du nitrile γ-chlorocrotonique par action d'une solution d'acétate de potassium dans l'acide acétique selon KURTZ (1)

Rendement : 80 %

Eb_{13} = 106-7°

IR (CCl_4) : 2232, 1762, 1645, 1227, 953 cm^{-1}

NITRILE GLUTACONIQUE 3

Ce dinitrile est préparé à partir du nitrile γ-chlorocrotonique 1 par action d'une solution acide de cyanure de sodium à 80° selon KURTZ (1).

Rendement : 48 %

Eb_{14} = 132-4°

IR (CCl_4) : 2257, 2232, 1640, 1404, 927 cm^{-1}

(identique à celui publié par WILDE-DELVAUX (5) pour le nitrile glutaconique trans)

NITRILE γ- HYDROXYCROTONIQUE 4

Il est obtenu par addition à 10° de nitrile γ-chloro β-hydroxybutyrique dans une solution aqueuse de potasse selon VAN DORMAEL (10)

Rendement : 37 %

Eb_{14} = 124-5°

IR (pur) : 3380, 2228, 1637, 1088, 938 cm^{-1}

γ-CHLOROCROTONATE D'ETHYLE 5

Le γ-chloro β-hydroxybutyrate d'éthyle est préparé selon BRAUN (12) en saturant de gaz chlorhydrique sec une solution de nitrile γ-chloro β-hydroxybutyrique dans l'éthanol et l'éther.

Rendement : 87 %

Eb_{17} = 120

L'hydroxyester est ensuite déshydraté sur anhydride phosphorique suivant la technique ci-dessous :
Dans un claisen de 1 litre contenant 100g d'hydroxy-ester, on ajoute par petites fractions 50g. d'anhydride phosphorique. Le mélange est ensuite chauffé au bain d'huile 5mm à 190° puis distillé sous pression réduite. La distillation doit être rapidement menée. Elle cesse dès l'apparition de goudrons dans le ballon. On recueille 62g de produit brut qui par une seconde rectification fournissent 58,5g du mélange ester-buténolide. Dans la queue de distillation, on isole comme le signale BRAUN, 1g d'acide γ-chlorocrotonique trans, F = 83° (éther de pétrole). L'ester 5 souillé de buténolide, est soit directement utilisé en réaction de Diels soit préalablement purifié de cette lactone par filtration sur alumine BROCKMANN (éluant : CCl_4).

Rendement : 56 %

Eb_{18} = 90°

IR (pur) : 1720, 1657, 1285, 1175, 1035, 973 cm^{-1}

γ-BROMOCROTONATE D'ETHYLE 6

Cet ester est préparé selon la technique de VOGEL (18) en traitant le crotonate d'éthyle en solution dans le tétrachlorure de carbone par le N-bromosuccinimide.

Rendement : 65 %

Eb_{14} = 100-2°

IR (pur) : 1715, 1652, 1290, 1195, 1035, 972 cm^{-1}

Δ-4 CHLOROMETHYL-2 CYANO-1 CYCLOHEXENE 7

Dans un tube scellé de 180cc, refroidi à 0°, on introduit une solution de 60cc de butadiène dans 70 cc de toluène anhydre, 200 mg d'hydroquinone et 20,3g de nitrile γ-chlorocrotonique 1. On porte à l'étuve 7 heures à 170°. Après refroidissement et extraction des produits de condensation du tube scellé, le solvant est chassé et le nitrile 7 distillé.

Rendement : 19,3g (62 %)

Eb_{20} = 137-8°

IR (CCl_4) : 2245, 1655 cm^{-1}

Amide : F = 130° (éther de pétrole-benzène)

Analyse : $C_8H_{12}ONCl$: Cal % : N 8,06

Tr : 8,14

Δ-4 CHLOROMETHYL-2 CYCLOHEXENE CARBOXYLATE D'ETHYLE 8

a) à partir du γ-chlorocrotonate d'éthyle purifié 5

Dans un tube scellé de 50cc refroidi à 0°, on ajoute 6g d'ester 5 purifié, une solution de 15cc de butadiène dans 15cc de toluène anhydre et 50 mg d'hydroquinone. Après 7 heures de chauffage à 170°, on chasse le solvant et distille.

Rendement : 5,5g (67,5 %)

Eb_{17} = 126°

b) à partir d'ester 5 souillé de buténolide.

30g d'ester 5 sont condensés sur le butadiène suivant le mode opératoire utilisé pour la préparation du nitrile 7. Par distillation, on recueille en tête 6g d'ester initial et 30g de produits de condensation qui sont filtrés sur alumine BROCKMANN (éluant : CCl_4). On chasse le solvant et distille une seconde fois l'ester 8 débarassé d'impuretés lactoniques.

Rendement : 26,1 g (64 %)

$Eb_{17} = 126°$

IR (pur) : 1722, 1653, 1167, 1034 cm^{-1}

△-4 BROMOMETHYL-2 CYCLOHEXENE CARBOXYLATE D'ETHYLE 9

Il est préparé à partir du butadiène et de l'ester 6 (38,6g) selon le mode opératoire utilisé pour la préparation du nitrile 7. On recueille après distillation 33,1g de produits de condensation qui sont filtrés sur alumine BROCKMANN (éluant : CCl_4). Le solvant est chassé. On distille ensuite une seconde fois l'ester 9 purifié des imuretés lactoniques.

Rendement : 19,8 g (60 %)

$Eb_{15} = 137-8°$

IR (pur) : 1720, 1651, 1159, 1030 cm^{-1}

CHLOROMETHYL-2 CYANO-1 CYCLOHEXANE 10

16,1g de nitrile 7 en solution dans 30cc de méthanol sont hydrogénés sous pression atmosphérique en présence de 1,6g de palladium sur charbon à 10 %. Une fois l'absorption terminée, on filtre le catalyseur, chasse le solvant et distille.

Rendement : 84 %

$Eb_{17} = 125°$

IR (CCl_4) : 2245 cm^{-1}

Amide : F = 161° (benzène-éthanol)

Analyse : $C_8H_{14}ONCl$: Cal % : N 7,97

Tr : 8,08

IODOMETHYL-2 CYANO-1 CYCLOHEXANE 11

On porte à ébullition une solution de 36g d'iodure de sodium dans 200 cc d'acétone et ajoute 20g de nitrile 10. Le reflux est maintenu 24 heures. L'acétone est ensuite chassée sous pression réduite et le résidu extrait à l'éther. Les éthers sont lavés par une solution de thiosulfate de sodium 5 % et séchés sur sulfate de sodium. On chasse le solvant et distille. On recueille en tête 5,7g (28,5 %) de nitrile initial puis le nitrile 11.

Rendement : 21g (66,5 %)

Eb_{20} = 160-2°

IR (CCl_4) : 2243 cm^{-1}

Analyse : $C_8H_{12}NI$: Cal % : I 51,00

Tr : 50,92

Amide : F = 127° (éther de pétrole-benzène)

Analyse : $C_8H_{14}ONI$: Cal % : N 5,28

Tr : 5,53

METHYL-2 CYANO-1 CYCLOHEXANE 12

A 4,1g de nitrile 11 dans 100 cc d'éthanol, on ajoute 2cc de pyridine et 8g de nickel Raney. La solution est ensuite hydrogénée sous pression atmosphérique. L'absorption terminée, on filtre le catalyseur et chasse le solvant. Le résidu est repris dans l'éther et lavé à l'acide chlorhydrique 10 % puis à l'eau jusqu'à neutralité. On sèche les éthers sur sulfate de sodium, chasse et distille.

Rendement : 1,7g (84 %)

Eb_{18} = 95°

IR (CCl_4) : 2242 cm^{-1}

Amide : F = 182° (benzène-éthanol)

Analyse : $C_8H_{15}ON$: Cal % : N 9,93

Tr : 10,17

ACIDE Δ -4 METHYL-2 CYCLOHEXENE CARBOXYLIQUE TRANS 13

Dans un tube scellé de 180cc, refroidi à 0°, on introduit une solution de 60cc de butadiène dans 70cc de toluène anhydre, 17,2g d'acide crotonique et 0,2g d'hydroquinone. On porte à l'étuve 7 heures à 170°. Il est nécessaire lorsque le tube scellé est chaud de l'agiter afin d'achever la dissolution de l'acide, et d'homogénéiser le milieu réactionnel. Après refroidissement, on chasse le solvant et distille.

Rendement : 14g (50 %)

Eb_{20} = 140°

F = 69° (éther de pétrole) Litt (19,20) : F = 68°

ACIDE METHYL-2 CYCLOHEXANE CARBOXYLIQUE TRANS 14

24g d'acide 13 sont dissouts dans 200cc d'une solution de carbonate de sodium 10 %. On ajoute 2,4g de palladium sur charbon à 10 % et hydrogène sous pression atmosphérique. L'absorption terminée, on filtre le catalyseur, refroidit la solution et acidifie par l'acide chlorhydrique 50 %. L'acide libéré est extrait à l'éther et séché sur chlorure de calcium. On chasse le solvant et distille.

Rendement : 23,1g (91 %)

Eb_{17} = 134°

F = 52° (éther de pétrole) Litt (19,21) : F = 52°

Amide : F = 182-3° (benzène-éthanol) Litt (96 ,97) : F = 182-3°

CHLOROMETHYL-2 CYCLOHEXANE CARBOXYLATE D'ETHYLE 15

25g d'ester 8 sont hydrogénés sous pression atmosphérique dans 50cc de méthanol en présence de 2,5g de palladium sur charbon. L'absorption terminée, on filtre, chasse le solvant et distille.

Rendement : 23,8g (94,5 %)

Eb_{15} = 122-3°

IR (CCl_4) : 1730, 1193, 1159, 1045 cm^{-1}

IODOMETHYL-2 CYCLOHEXANE CARBOXYLATE D'ETHYLE 16

On porte à ébullition une solution de 30g d'iodure de sodium dans l'acétone et ajoute 22,8g d'ester 15. Le reflux est maintenu 12 heures. On traite ensuite suivant la technique utilisée pour isoler le nitrile 11.

Rendement : 19,8g (60 %)

Eb_{18} = 152°

Analyse : $C_{10}H_{17}O_2I$: Cal % : I 42,90
Tr : 42,63

IR (CCl_4) : 1730, 1182, 1156, 1045 cm^{-1}

METHYL-2 CYCLOHEXANE CARBOXYLATE D'ETHYLE 17

A 5,1g de l'ester 16 dans 100cc d'éthanol, on ajoute 2cc de pyridine et 8g de nickel Raney. La solution est ensuite hydrogenée sous pression atmosphérique. L'absorption terminée, on filtre le catalyseur et extrait l'ester suivant la méthode utilisée pour le nitrile 12.

Rendement : 2,1g (72 %)
Eb_{18} = 94°

IR (CCl_4) : 1731, 1180, 1138, 1038 cm^{-1}

HYDROLYSE DE L'ESTER 17

A une solution au reflux de 1g de soude dans 10cc d'éthanol, on ajoute 1,6g d'ester 17. Le chauffage est maintenu une heure. On chasse ensuite le solvant et élimine les impuretés en lavant le résidu solide à l'éther. L'acide est alors libéré par ad-

dition à 0° de 25 cc d'acide chlorhydrique 20 %. On extrait à l'éther, sèche sur chlorure de calcium et chasse le solvant. L'acide cristallise immédiatement.

Rendement : 1,2g (90 %)

F = 52° (éther de pétrole)

Epreuve du mélange avec l'acide 14 : F = 52°

Amide : F = 182° (benzène-éthano)

Epreuve du mélange avec l'amide du nitrile 12 et l'amide de l'acide 14 : F = 182°

ACIDE CHLOROMETHYL-2 CYCLOHEXANE CARBOXYLIQUE 18

5g d'ester 15 sont mélangés à 65cc de dioxanne et 25cc d'acide chlorhydrique concentré. Après 24 heures de reflux, la solution est refroidie et reprise par la soude 20 %. L'ester qui n'a pas réagi et le dioxanne sont extraits à l'éther. L'acide est ensuite libéré des eaux à 0° par addition d'acide chlorhydrique 50 % et extrait à l'éther. On sèche sur chlorure de calcium puis filtre sur colonne de charbon NORIT. L'éther est enfin chassé par évaporation à température ambiante sous pression réduite. On recueille un acide qui cristallise en totalité.

Rendement : 3,1 g (72 %)

F = 61° (éther de pétrole)

Analyse : $C_8H_{13}O_2Cl$	Cal % :	C	54,39	H	7,36
	Tr :		54,29		7,43
		Cl	20,11		
			19,97		

IR (CCl_4) : 1700, 1253, 1114, 871 cm^{-1}

Amide : F = 160° (benzène-éthanol)

Analyse : $C_8H_{14}ONCl$	Cal % :	N	7,97
	Tr :		8,28

Epreuve du mélange avec l'amide du nitrile 10 : F = 160°

△-4ACETOXYMETHYL-2 CYANO-1 CYCLOHEXENE 19

Ce nitrile est préparé à partir du butadiène et de 25g de nitrile γ-acétoxycrotonique 2 selon le mode opératoire déjà décrit pour le nitrile 7. On recueille après deux fractionnements 8,2g (32 %) de nitrile initial puis le nitrile 19.

Rendement : 20,8g (58 %)

Eb_{19} = 157°

Ce nitrile est purifié des traces d'alcool visibles dans son spectre

IR par filtration sur alumine (éluant : CCl_4). La préparation d'un amide par l'eau oxygénée en milieu alcalin échoue. Le traitement par l'acide sulfurique fournit la lactone 52 : F = 100°. Epreuve du mélange avec un échantillon authentique : F = 99-100°

Analyse : $C_{10}H_{13}NO_2$: Cal % : N 7,82
Tr : 8,00

IR (CCl_4) : 3030, 2241, 1750, 1652, 1234, 1045 cm^{-1}

Δ-4 HYDROXYMETHYL-2 CYANO-1 CYCLOHEXENE 20

La technique opératoire est celle utilisée pour préparer le nitrile 7. A partir de 16,6g de nitrile γ-hydroxycrotonique 4, la condensation avec le butadiène fournit 6,6g (25 %) de nitrile initial et 13,8g de nitrile 20.

Rendement : 50 %
Eb_{14} = 149-50°

IR (CCl_4) : 3420, 2245, 1652, 1063 cm^{-1}

L'hydrolyse par l'eau oxygénée en milieu alcalin échoue. Le traitement par l'acide sulfurique conduit à la γ-lactone 52, F = 100°. Epreuve du mélange avec un échantillon authentique : F = 100°

Phényluréthanne : F = 116° (éther de pétrole-benzène)

Analyse : $C_{15}H_{16}O_2N_2$: Cal % : N 10,93
Tr : 11,12

Δ-4 CYANOMETHYL-2 CYANO-1 CYCLOHEXENE 21

Il est obtenu par condensation du butadiène et de 19g de nitrile glutaconique 3 suivant la technique décrite pour la préparation du nitrile 7. Après distillation, on recueille 22g de dinitrile 21.

Rendement : 76 %

$Eb_{0,1}$ = 109-10°

F = 45° (éther de pétrole)

Analyse : $C_9H_{10}N_2$: Cal % : N 19,17
Tr : 19,43

IR (CCl_4) : 2245, 1657 cm^{-1}

Diamide : F = 227° (eau)

Analyse : $C_9H_{14}O_2N_2$: Cal % : 15,38
Tr : 15,32

ACETYLATION DU NITRILE 20

Dans un balbn de 50cc, muni d'un régrigérant à air, on chauf-

fe deux heures au bain marie bouillant, un mélange de 5g de nitrile 20 et 15g d'anhydride acétique contenant une trace d'acide sulfurique. On chasse ensuite l'excès d'anhydride et distille. Le nitrile acétylé est purifé des traces d'alcool résiduel visibles dans son spectre IR par filtration sur colonne d'alumine (éluant : CCl_4)

Rendement : 85 %

Eb_{21} = 160°

Spectre IR identique à celui du nitrile 19

Δ-4 IODOMETHYL-2 CYANO-1 CYCLOHEXENE 22

On porte à ébullition une solution de 36g d'iodure de sodium dans 200cc d'acétone et ajoute 20g de nitrile 7. Le reflux est maintenu 24 heures. On extrait ensuite le nitrile 22 suivant la technique déjà utilisée pour isoler le nitrile 11.

Rendement : 26,2g (82,5 %)

$Eb_{0,1}$ = 100°

IR (CCl_4) : 2243, 1653 cm^{-1}

Analyse : $C_8H_{10}NI$: Cal % : I 51,41

Tr : 50,19

Amide : F = 117° (éther de pétrole-benzène)

Analyse : $C_8H_{12}ONI$: Cal % : N 5,28

Tr : 5,42

ACETYLATION DU NITRILE 22

A une solution chauffée à 100°, de 4g d'acétate de potassium dans 3,9cc d'acide acétique et 0,1 cc d'anhydride acétique, on ajoute goutte à goutte 8g de nitrile 22. La réaction est maintenue sous agitation, 3 heures à la même température. Après refroidissement, on ajoute 100cc d'éther et filtre le précipité. On lave ensuite à l'hyposulfite de sodium, sèche les éthers sur sulfate et chasse. On distille 5g de nitrile acétylé.

Rendement : 86 %

$Eb_{18} = 156°$

Spectre IR identique à celui du nitrile 19

CYANURATION DU NITRILE 22

On porte 9 heures à reflux sous agitation une solution de 14,5g de nitrile 22 dans 35 cc d'acétonitrile contenant une suspension de 15g de cyanure de potassium. Après refroidissement, la solution est diluée par 200cc d'éther, lavée par le thiosulfate de sodium 5 % et séchée sur sulfate de sodium. On chasse le solvant et distille. On recueille 8,8g de produit (Eb 0,1 = 100-110°) qui se solidifie presque totalement. Par chromatographie sur alumine, ce produit est fractionné en :

- 2,2g de nitrile 22 (15,2 %) éluant : CCl_4

- 6,2g de dinitrile (72,5 %) éluant : EtOH
  F = 45°

Epreuve du mélange avec le dinitrile 21 : F = 45°
Spectre IR identique à celui du dinitrile 21

ACIDE △-4 CARBOXY-2 CYCLOHEXENE ACETIQUE 23

On porte à ébullition une solution de 30g de soude dans 200cc d'alcool isoamylique et ajoute 8g de dinitrile 21. Lorsque le dégagement d'ammoniac a cessé, on refroidit et dissout le solide apparu au cours de la réaction par 200 cc d'eau. L'alool isoamylique est éliminé par deux extractions à l'éther puis le diacide libéré des eaux par addition d'acide chlorhydrique 50 %. Il est extrait à l'éther, séché sur chlorure de calcium. Une fois le solvant chassé, le diacide cristallise immédiatement.

Rendement : 8,1g -80 %)

F = 156° (eau) Litt (22,97) : F = 155°

CYANOMETHYL-2 CYANO-1 CYCLOHEXANE 24

25g de dinitrile 21 sont hydrogenés sous pression atmosphé-

rique dans 50 cc de méthanol en présence de 2,5g de palladium sur charbon à 10 %. L'absorption terminée, on filtre le catalyseur, chasse le solvant et distille.

Rendement : 23,1g (91 %)

$Eb_{0,1}$ = 107°

IR (pur) = 2241 cm^{-1}

Amide : F = 244° (eau)

Analyse : $C_9H_{16}O_2N_2$: Cal % : N 15,22

Tr : 15,18

ACIDE CARBOXY-2 CYCLOHEXANE ACETIQUE 25

Le mode opératoire est identique à celui de l'hydrolyse du dinitrile 21. A partir de 10g de dinitrile 24, on isole 10g de diacide 25.

Rendement : 80 %

F = 160° (eau) Litt (23,24) : F = 161°

HYDROGENATION DU DIACIDE 23

10g d'acide 23 sont hydrogenés sous pression atmosphérique

dans 5 cc d'acétat d'éthyle en présence de 0,1g de palladium sur charbon à 10 %. Une fois l'absorption terminée, on filtre le catalyseur, chasse le solvant et recristallise le diacide.

Rendement quantitatif

F = 160° (eau)
Epreuve du mélange avec le diacide 25 : F = 159-60°

ACETOXYMETHYL-2 CYANO-1 CYCLOHEXANE 26

8,7 g. de nitrile 19 en solution dans 18cc d'acétate d'éthyle sont hydrogenés sous pression atmosphérique en présence de 0,8g de palladium sur charbon à 10 %. Une fois l'absorption terminée, on filtre le catalyseur, chasse le solvant et distille.

Rendement : 93 %
Eb_{19} = 156°

Analyse : $C_{10}H_{15}NO_2$: Cal % : C 66,29 H 8,29 N 7,73
Tr : 66,05 8,31 7,76

IR (CCl_4) : 1736, 1233, 1078, 1041 cm^{-1}

HYDROXYMETHYL-2 CYANO-1 CYCLOHEXANE 27

L'hydrogénation du nitrile 20 est menée dans des conditions identiques à celle du nitrile 19.

Rendement : 84 %

Eb_{20} = 151-2°

IR (CCl_4) : 3639, 3470, 2247, 1088 cm^{-1}

△-4 BROMOMETHYL-2 CYANO-1 CYCLOHEXENE 28

Un mélange de 15,5g de nitrile 7 et 40g de bromure de calcium, énergiquement agité, est chauffé au bain d'air à 100-120°. Après 48 heures de réaction, on extrait à l'éther, chasse le solvant et distille. On recueille en tête 5,7g (36,6 %) de nitrile initial puis le nitrile 29.

Rendement : 9,2g (46 %)

$Eb_{0,1}$ = 90°

IR (CCl_4) : 2245, 1652 cm^{-1}

Amide : F = 119° (éther de pétrole-benzène)

Analyse : $C_8H_{12}ONBr$: Cal % : N 6,42

Tr : 6,60

BROMOMETHYL-2 CYANO-1 CYCLOHEXANE 29

a) par hydrogénation du nitrile 28

6,9g de nitrile 28 en solution dans 10cc de méthanol sont hydrogenés sous pression atmosphérique en présence de 0,7g de palladium sur charbon à 10 %. L'absorption terminée, on filtre, chasse le solvant et distille.

Rendement : 6,3g (92 %)

$Eb_{0,1}$ = 88°

Amide : F = 135° (éther de pétrole-benzène)

Analyse : $C_8H_{14}ONBr$: Cal % : N 6,93

Tr : 6,96

b) par bromuration du nitrile 10.

7,3g de nitrile 10 sont traités par 19g de bromure de calcium selon la technique décrite pour la préparation du nitrile 18.

Rendement : 4g (42 %)

$Eb_{0,1}$ = 88°

IR (CCl_4) : 2245 cm^{-1}

Amide : F = 135° (éther de pétrole-benzène)

Epreuve du mélange avec l'amide cité en a, : F = 135°

Δ-4 N-DIMETHYLAMINOMETHYL-2 CYANO-1 CYCLOHEXENE 30

Dans un tube scellé de 180cc, refroidi à 0°, on introduit

une solution de 30g de diméthylamine dans 100cc de benzène anhydre et 15g de nitrile 22. On porte à l'étuve 3 heures à 65°. La dimethylamine en excès et le benzène sont ensuite chassés sous pression réduite. Le liquide restant est repris dans l'éther. On lave alors par l'acide chlorhydrique 20 % puis régénére l'amine purifiée par addition de soude 20 % à 0°. L'amine est extraite à l'éther et séchée sur carbonate de sodium. On chasse le solvant et distille.

Rendement : 8,5g (85 %)

$Eb_{0,1}$ = 77-8°

IR (CCl_4) : 2245, 1655, 1042 cm^{-1}

Picrate : F = 149° (éthanol)

Analyse : $C_{16}H_{19}N_5O_7$: Cal % : N 17,81

Tr : 17,59

N-DIMETHYLAMINOMETHYL-2 CYANO-1 CYCLOHEXANE 31

8,2g de nitrile 30 en solution dans 16cc de méthanol sont hydrogenés sous pression atmosphérique en présence de 0,8g de palladium sur charbon à 10 %. L'absorption terminée, on filtre, chasse le solvant et distille.

Rendement : 6,8g (83 %)

$Eb_{0,1}$ = 75-6°

IR (CCl_4) : 2245, 1036 cm^{-1}

Picrate : F = 142° (éthanol)

Analyse : $C_{16}H_{21}N_5O_7$: Cal % : N 17,72
Tr : 17,80

Δ-4 IODOMETHYL-2 CYCLOHEXENE CARBOXYLATE D'ETHYL 32

On porte à ébullition une solution de 37g d'iodure de sodium en solution dans 120cc d'acétone et ajoute 25g d'ester 8. Le reflux est maintenu 12 heures. On extrait ensuite l'ester 32 suivant la technique utilisée pour isoler le nitrile 11.

Rendement : 17,6g (76 %)
$Eb_{0,1} = 95°$

IR (CCl_4) : 1721, 1653, 1188, 1157, 1030 cm^{-1}
Analyse : $C_{10}H_{15}O_2I$: Cal % : I 43,19
Tr : 42,76

BROMOMETHYL-2 CYCLOHEXANE CARBOXYLATE D'ETHYLE 33

On hydrogène sous pression atmosphérique 12g d'ester 9 dans 15cc de méthanol en présence de 1,2g de palladium sur charbon à 10 %. L'absorption terminée, on filtre le catalyseur, chasse le solvant et distille.

Rendement : 11,5g (95 %)

Eb_{18} = 137-8°

IR (CCl_4) : 1730, 1188, 1159 cm^{-1}

Δ-4 N-DIMETHYLAMINOMETHYL-2 CYCLOHEXENE CARBOXYLATE D'ETHYLE 34

Dans un tube scellé de 180cc, refroidi à 0°, on introduit une solution de 20g de dimethylamine dans 100cc de benzène anhydre et 24,7g d'ester 9 . On porte à l'étuve 3 heures à 80°. L'amine est ensuite extraite suivant la technique utilisée pour isoler l'amine 30.

Rendement : 14,7g (70 %)

Eb_{16} = 128°

Analyse : $C_{12}H_{21}O_2N$: Cal % : N 6,63

Tr : 6,45

IR (CCl_4) : 1723, 1655, 1171, 1147, 1034 cm^{-1}

N-DIMETHYLAMINOMETHYL-2 CYCLOHEXANE CARBOXYLATE D'ETHYLE 35

13g d'amine 34 en solution dans 26cc de méthanol sont hydro-

genés sous pression atmosphérique en présence de 1,3g de palladium sur charbon à 10 %. L'absorption terminée, on filtre, chasse et distille.

Rendement : 12,2g (93 %)

Eb_{19} = 126°

Analyse : $C_{12}H_{23}O_2N$: Cal % : N 6,57

Tr : 6,31

IR (CCl_4) : 1724, 1188, 1149, 1047 cm^{-1}

Δ-4 ACETOXYMETHYL-2 CYCLOHEXENE CARBOXYLATE D'ETHYLE 36

Dans 4,2cc d'acide acétique et 0,2cc d'anhydride acétique, on dissout en chauffant au bain d'air à 100-110° 4,4g d'acétate de potassium sec. Puis sous agitation énergique, on ajoute goutte à goutte 10,3g d'ester 9. Après 3 heures d'agitation à 100°, la solution est refroidie et extraite par 150cc d'éther. Ces éthers sont lavés par une solution saturée de bicarbonate de sodium. On chasse le solvant et distille. Le distillat est purifié par filtration sur alumine(éluant : Ep), et soumis à une seconde rectification

Rendement : 8g (85 %)

Eb_{18} = 147-8°

Analyse : $C_{12}H_{18}O_4$: Cal % : C 63,71 H 7,96

Tr : 63,86 8,02

IR (CCl_4) : 1721, 1221, 1168, 1029 cm^{-1}

5,2g d'ester 36 en solution dans 10cc d'acétate d'éthyle sont hydrogenés sous pression atmosphérique en présence de 0,5g de palladium sur charbon à 10 %. L'absorption terminée, on filtre, chasse le solvant et distille.

Rendement : 4,6g (88 %)

Eb_{20} = 148°

Analyse : $C_{12}H_{20}O_4$: Cal % : C 63,15 H 8,77

Tr : 63,55 8,76

IR (CCl_4) : 1720, 1230, 1172, 1030 cm^{-1}

MELANGE DES △-5 CHLOROMETHYL-3 CYANO-2 BICYCLO (2,2,1) HEPTENES TRANS 38a et 38b

a) par condensation à 0°

On maintient pendant 48 heures à 0° un mélange de 20,5g de nitrile γ-chlorocrotonique 1 et de 26,4g de cyclopentadiène fraichement préparé. On fractionne ensuite par distillation.

Rendement : 25,4g (76 %)

Eb_{16} = 140°

Analyse : $C_9H_{10}N$ Cl : Cal % : N 8,35

Tr : 8,21

b) par condensation à 170°

Dans un tube scellé de 180cc, on introduit un mélange de 60cc de cyclopentadiène dans 70cc de toluène anhydre, 20,5g de nitrile 1 et 0,2g d'hydroquinone. Après avoir porté 7 heures à l'étuve à 170°, on chasse le solvant et distille 25g de produits de condensation qui sont chromatographiés sur colonne d'alumine BROCKMANN. L'élution par l'éther de pétrole entraîne le carbure de polymérisation, F = 65° (éther de pétrole). Par l'éther éthylique, on isole le mélange des nitriles 38a et 38b.

Rendement : 21,4g (64 %)

Eb_{16} = 140°

IR (CCl_4) : 3070, 2243 cm^{-1}

MELANGE DES △-5 CHLOROMETHYL-3 BICYCLO (2,2,1) HEPTENE CARBOXYLATES D'ETHYLE-2 TRANS 39a et 39b

Dans un tube scellé de 180cc, on introduit 60cc de cyclopentadiène fraichement préparé en solution dans 70cc de toluène anhydre et 30g d'ester 5 souillé de buténolide. On ajoute 200mg d'hydroquinone et porte à l'étuve 7h à 170°. On chasse le solvant et distille 34,3g de produit entre 130 et 140° sous 20mm de pression. Ce

mélange est chromatographié sur alumine BROCKMANN. L'élution par l'éther de pétrole entraîne le carbure de polymérisation puis par l'éther éthylique, on isole le mélange d'esters. Les impuretés lactoniques restent sur la colonne.

Le fractionnement est suivi par chromatographie en couche mince sur alumine (éluant : Ep/Et_2O 20 %)

Rendement : 25,2g (58 %)

Eb_{20} = 137-8°

IR (CCl_4) : 3066, 1732, 1183, 1157, 1030 cm^{-1}

MELANGE DES △-5 BROMOMETHYL-3 BICYCLO (2,2,1) HEPTENE CARBOXYLATE D'ETHYLE-2 TRANS 40a et 40b

Ces esters sont préparés par condensation du cyclopentadiène et du γ-bromocrotonate d'éthyle 6. Le mode opératoire est celui utilisé pour isoler les esters 39a et 39b. La purification par chromatographie sur alumine s'effectue dans les mêmes conditions et peut être également suivie par chromatographie en couche mince sur alumine (éluant : Ep/Et_2O 20 %)

A partir de 38,6g de γ-bromocrotonate d'éthyle 6, on recueille 20,7g du mélange purifié des esters 40a et 40b.

Rendement : 40 %

Eb_{20} = 146-7°

IR (CCl_4) : 3066, 1732, 1188, 1161, 1042 cm^{-1}

IODOLACTONE DE L'ACIDE 42b 41

ACIDES Δ-5 CHLOROMETHYL-3 BICYCLO (2,2,1) HEPTENE CARBOXYLIQUES-2 TRANS 42a et 42b

AMIDES DES ACIDES 42a et 42b 43a et 43b

A 10g d'esters 39a et 39b en solution dans 10cc de dioxanne, on ajoute 80cc de soude 2,5 %. Après 48 heures d'agitation énergique, on élimine les impuretés par extraction à l'éther. Les eaux sont alors acidifiées par l'acide chlorhydrique 50 % et extraites à l'éther. On séche sur chlorure de calcium chasse le solvant et recueille 8,25g (95 %) du mélange d'acides 42a et 42b sous la forme d'un liquide pateux.

Ce mélange d'acides est soumis à la réaction d'iodolactonisation suivant RONDESTVEDT (25). On ajoute aux 8,25g d'acides en solution dans 25cc de méthanol, la quantité nécessaire de soude 20 % pour neutraliser puis 100cc de bicarbonate de sodium 5 %. On traite ensuite par un léger excès de solution iodoiodurée. L'iodolactone précipite. Elle est extraite à l'éther. Les éthers sont lavés par une solution d'hyposulfite de sodium 5 % et séchés sur sulfate de sodium. On chasse le solvant et recristallise l'iodolactone 41.

Rendement : 2,7 (19,5 %)

F = 119° (éther de pétrole-benzène)

Analyse $C_9H_{10}O_2Cl$ I : Cal % : C 34,56 H 3,20
Tr : 34,56 3,26

IR (CCl_4) : 180-1, 1162, 1152, 1005 cm^{-1}

Les eaux sont décolorées par addition d'hyposulfite de sodium 5 % et acidifiées par l'acide chlorhydrique 50 %. L'acide exo libéré 42a est extrait à l'éther. On sèche et chasse les éthers ; l'acide cristallise.

Rendement : 6,45g (78 %)

F = 62° (éther de pétrole)

Analyse : $C_9H_{11}O_2Cl$: Cal % : C 57,90 H 5,89
Tr : 58,24 5,55

IR (CCl_4) : 3065, 1705, 1285, 1256, 933 cm^{-1}

Amide 43a : F = 125° (éther de pétrole-benzène)

Epreuve du mélange avec l'amide du nitrile 38a : F = 125°

L'acide endo 42b est régénéré de la façon suivante. On dissout 1,8g d'iodolactone 41 dans 20cc d'acide acétique. Sous agitation, on ajoute ensuite 8g de zinc pulvérulent par fractions de 1g

en évitant tout échauffement. L'addition terminée, (1/2 heure), on maintient l'agitation durant 3 heures. On filtre ensuite le précipité qui est lavé avec un peu d'éther. L'acide acétique et l'éther sont chassés sous pression réduite. Le résidu est extrait trois fois par l'éther de pétrole chaud. Par concentration du solvant, l'acide 42b précipite.

Rendement : 0,7g (65 %)

F = 100° (éther de pétrole)

Analyse : $C_9H_{11}O_2Cl$: Cal % : C 57,90 H 5,89

Tr : 58,16 5,97

IR (CCl_4) : 3067, 1707, 1290, 1275, 1235, 698 cm^{-1}

Amide 43b : F = 132° (benzène)

Epreuve du mélange avec l'amide du nitrile 38b : F = 130°

Le résultat de l'iodolactonisation permet d'évaluer le taux de chaque isomère dans le mélange d'esters : 80 % d'ester exo 39a, 20 % d'ester endo 39b.

AMIDES DES NITRILES 38a et 38b

Sous une agitation énergique, on ajoute goutte à goutte à

une solution de 14,9g de nitriles 38a et 38b dans 30cc de dioxanne, 180cc d'eau oxygenée 15 %. Puis en 1 heure environ, on introduit 15cc de soude 30 %. Durant cette addition la température de la réaction est maintenue entre 20° et 30° par refroidissement extérieur. Après 12heures d'agitation, on filtre le précipité. Il est séché sous vide et recristallisé dans le benzène et l'éther de pétrole.

Rendement : 14,1 g en amide exo (80,5 %)

F = 125° (éther de pétrole-benzène)

Epreuve du mélange avec l'amide 43a : F = 125°

Analyse : $C_9H_{12}ONCl$: Cal % : N 7,54
Tr : 7,56

On ajoute aux eaux 200mg de palladium sur charbon à 10 % et agite jusqu'à fin du dégagement gazeux (3 heures). L'excès d'eau oxygénée ainsi détruit, on extrait les eaux à l'éther, séche sur sulfate de sodium et chasse le solvant. Le résidu est recristallisé dans le benzène.

Rendement : 1g d'amide endo (6,05 %)

F = 130° (benzène)

Epreuve du mélange avec l'amide 43b : F = 130°

Analyse : $C_9H_{12}ONCl$: Cal % : N 7,54
Tr : 7,69

ACIDES CHLOROMETHYL-3 BICYCLO (2,2,1) HEPTANE CARBOXYLIQUES-2

TRANS 44a et 44b

AMIDES DES ACIDES 44a et 44b 45 a et 45b

1) acide exo 44a

1g d'acide 42a en solution dans 5cc d'acétate d'éthyle est hydrogené sous pression atmosphérique en présence de 100mg de palladium sur charbon. L'absorption terminée, on filtre le catalyseur et chasse le solvant. Le rendement en acide 44a est quantitatif.

F = 94° (éther de pétrole)

Analyse : $C_9H_{13}O_2Cl$: Cal % : C 57,29 H 6,89
Tr : 57,09 7,00

IR (CCl_4) : 1701, 1295, 1236, 922 cm^{-1}
Amide 45a : F = 112° (éther de pétrole-benzène)

Epreuve du mélange avec l'amide du nitrile 46a : F = 112°

2) acide endo 44b

Même opération à partir de 1g d'acide endo 42b. Le rendement est quantitatif.

F = 77° (éther de pétrole)

Analyse : $C_9H_{13}O_2Cl$: Cal % : C 57,29 H 6,89
Tr : 57,42 7,04

IR (CCl_4) : 1705, 1300, 1228, 915 cm^{-1}

Amide 45b : F = 124° (éther de pétrole-benzène)

Epreuve du mélange avec l'amide du nitrile 46b : F = 124°

MELANGE DES CHLOROMETHYL-3 CYANO-2 BICYCLO (2,2,1) HEPTANES TRANS 46a et 46b

25g de nitriles 38a et 38b en solution dans 50cc de méthanol sont hydrogenés sous pression atmosphérique sur 2,5g de palladium sur charbon à 10 %. L'absorption est très rapide. Une fois terminée, on filtre, chasse le solvant et distille.

Rendement : 23,2g (92 %)
Eb_{17} = 148°

IR (CCl_4) : 2241 cm^{-1}

AMIDES DES NITRILES 46a et 46b

On hydrolyse dans l'eau oxygénée en milieu alcalin 14g de nitriles 46a et 46b selon la méthode décrite pour préparer les amides des nitriles 38a et 38b. On fractionne ainsi.

- 13g d'amide exo (84 %)
  F = 112° (éther de pétrole-benzène)
  Epreuve du mélange avec l'amide 45a : F = 112°
  Analyse : $C_9H_{14}ONCl$: Cal % : N 7,46
  Tr : 7,55

- 0,9 g d'amide endo (6 %)
  F = 124° (éther de pétrole-benzène)
  Epreuve du mélange avec l'amide 45b : F = 124°
  Analyse : $C_9H_{14}ONCl$: Cal % : N 7,46
  Tr : 7,55

IODOLACTONE DE L'ACIDE 48b 47

ACIDES △-5 BROMOMETHYL-3 BICYCLO (2,2,1) HEPTENE CARBOXYLIQUES TRANS 48a et 48b

On saponifie 17,6g d'esters 40a et 40b par la soude 2,5 % La méthode utilisée est identique à la technique d'hydrolyse des esters 39a et 39b. On recueille sous la forme d'un liquide pateux 14g du mélange d'acides 48a et 48b (89 %). Ce mélange est soumis à la réaction d'iodolactonisation. On fractionne ainsi 5,7g (23,7 %) d'iodolactone 47.

F = 147° (éther de pétrole-acétate d'éthyle)

Analyse : $C_9H_{10}O_2BrI$: Cal % : C 30,25 H 2,80
Tr : 30,88 2,72

IR (CCl_4) : 1802, 1159, 1002 cm^{-1}

Des eaux de la réaction d'iodolactonisation, on extrait 10,3g d'acide exo 48a (73,5 %)

F = 68° (éther de pétrole)

Analyse : $C_9H_{11}O_2Br$: Cal % : C 46,75 H 4,76
Tr : 46,75 4,78

IR (CCl_4) : 3068, 1707, 1292, 1260, 1220, 933 cm^{-1}

L'acide endo correspondant 48b est régénéré en traitant l'iodolactone 47 par le zinc pulvérulent dans l'acide acétique (Rendement 58,5 %)

F = 102° (éther de pétrole)

Analyse : $C_9H_{11}O_2Br$: Cal % : C 46,75 H 4,76
Tr : 46,72 4,89

IR (CCl_4) : 3069, 1709, 1288, 1275, 1228, 898 cm^{-1}

Ces résultats permettent d'évaluer le taux de chaque isomère

dans le mélange d'esters : 24,6 % d'ester endo 40b et 75,4 % d'ester exo 40a.

LACTONE DE L'ACIDE HYDROXY-6-ENDO BROMOMETHYL-3-EXO BICYCLO (2,2,1) HEPTANE CARBOXYLIQUE-2-ENDO 49

On dissout 1,8g d'iodolactone 47 dans 100cc d'alcool absolu et ajoute à la solution 8g de Nickel Raney et 2 cc de pyridine. L'hydrogénation est menée sous pression atmosphérique. On filtre ensuite le catalyseur et chasse partiellement l'alcool sous pression réduite. Après addition de 100cc d'éther, on lave par l'acide chlorhydrique 10 % puis par l'hyposulfite de sodium 5 %. Les éthers sont séchés sur sulfate de sodium et chassés. Le résidu est recristallisé dans le benzène et l'éther de pétrole.

Rendement : 1g (86 %)

F = 87° (benzène-éther de pétrole)

Analyse : $C_9H_{11}O_2Br$: Cal % : C 46,75 H 4,76
Tr : 46,21 4,83

IR (CCl_4) : 1789, 1172, 1019, 985 cm^{-1}

ACIDES BROMOMETHYL-3 BICYCLO (2,2,1) HEPTANE CARBOXYLIQUES-2 TRANS 50a et 50b

1) acide exo 50a

On hydrogène sous pression atmosphérique 1g d'acide exo 48a en solution dans 5 cc d'acétate d'éthyle en présence de 100mg de palladium sur charbon à 10 %. L'absorption terminée, on filtre et chasse le solvant. Le rendement est quantitatif.

F = 102° (éther de pétrole)

Analyse : $C_9H_{13}O_2Br$: Cal % : C 46,35 H 5,57
Tr : 46,78 5,76

IR (CCl_4) : 1704, 1290, 1267, 1233, 922 cm^{-1}

2) Acide endo 50b

Même opération au départ de 1g d'acide endo 48b (Rendement quantitatif).

F = 110° (éther de pétrole)

Analyse : $C_9H_{13}O_2Br$: Cal % : C 46,35 H 5,57
Tr : 46,85 5,80

IR (CCl_4) : 1701, 1293, 1228, 918 cm^{-1}

△-5 BROMOMETHYLE-3 BICYCLO (2,2,1) HEPTENE CARBOXYLATES DE METHYLE-2 TRANS 51a et 51b

1) Ester exo 51a

A 2g d'acide exo 48a dissouts dans 20cc d'éther, on ajoute une solution éthérée de 0,4g de diazométhane en maintenant la température entre 0 et 5°. On garde 12 heures à température ambiante puis lave les éthers par une solution de carbonate de sodium 10 %. L'ester est ensuite purifié par filtration sur alumine. On chasse le solvant. Le rendement est pratiquement quantitatif.

IR (CCl_4) : 3065, 1739, 1192, 1159 cm^{-1}

2) Ester endo 51b

Même technique à partir de 2g d'acide endo 48b. Le rendement est pratiquement quantitatif.

IR (CCl_4) : 3069, 1741, 1197, 1170, 1022 cm^{-1}

Analyse : $C_{10}H_{13}O_2Br$	:	Cal %	:	C	48,97	H 5,30
		Tr	:		49,38	5,37

CHAPITRE II

△-4 TETRAHYDROPHTALIDE TRANS 52

ACIDE △-1,4 METHYL-2 CYCLOHEXADIENE CARBOXYLIQUE 53

20g de nitrile 7 sont ajoutés à une solution de 30g de soude dans 20cc d'eau et 200cc d'éthanol. On porte 48 heures à reflux, c'est-à-dire jusqu'à la fin du dégagement d'ammoniac. L'alcool est alors chassé sous vide et le résidu lavé à l'éther. On reprend ensuite à 0° par l'acide chlorhydrique 50 % et extrait à l'éther. Les éthers concentrés à environ 200 cc sont énergiquement refroidis et lavés par 60cc de soude 10 %. On décante, séche les éthers sur sulfate de dodium et chasse. La lactone 52 cristallise totalement.

Rendement : 5g (28 %)

F = 100° (éther de pétrole-benzène) Litt (30) : F = 99-100°

Analyse : $C_8H_{10}O_2$	: Cal % :	C	69,54	H	7,30	O	13,16
	Tr :		69,91		7,28		23,18

IR (CCl_4) : 1790, 1660, 1178, 1100, 1010 cm^{-1}

Hydrazide : F = 172° (benzène-éthanol) Litt (30) : F = 169-170°

Analyse : $C_8H_{14}O_2N_2$	: Cal % :	N	16,47
	Tr :		16,95

La fraction acide est libérée des eaux par addition d'acide chlorhydrique 50 % et extraite à l'éther. Les éthers sont séchés sur chlorure de calcium, filtrés sur colonne de charbon NORIT et chassés. Le résidu pateux ne cristallise que partiellement. On filtre 2,5g d'acide 53.

Rendement : 14 %

F = 130° (éther de pétrole) Litt (31) : F = 132°

Analyse : $C_8H_{10}O_2$	: Cal % :	C 69,56	H 7,26
	Tr :	69,58	7,31

IR (CCl_4) : 3040, 1695, 1678, 1635, 1274, 944, 659 cm^{-1}

UV (alcool 95°) : $\lambda max = 234$ mμ log ε = 3,50

ACIDE △-1 METHYL-2 CYCLOHEXENE CARBOXYLIQUE 54

A une solution au reflux de 28g de potasse dans 7g d'eau et 67g de méthanol, on ajoute 6,6g de nitrile 20. Le reflux est maintenu jusqu'à fin du dégagement d'ammoniac. On chasse l'alcool et reprend par l'eau. Une extraction à l'éther élimine les impuretés. L'acide est ensuite libéré par addition d'acide chlorhydrique dans les eaux. On extrait à l'éther, séche sur chlorure de calcium et filtre sur colonne de charbon NORIT. Après avoir chassé l'éther, l'acide cristallise.

Rendement : 2,7g (73 %)

F = 88° (éther de pétrole-benzène) Litt (31, 21, 33) : F = 88°

IR (CCl_4) : 1690, 1679, 1632, 1283, . 1265, 934 cm^{-1}

HYDROLYSE DU NITRILE 20

A une solution au reflux de 14,5g de soude dans 100 cc d'alcool isoamylique, on ajoute 10g de nitrile 20. Le dégagement d'ammoniac très vif cesse au bout de 3 heures. On chasse alors l'alcool lave le résidu à l'éther et acidifie à 0° par l'acide chlorhydrique 50 %. Les eaux sont alors extraites à l'éther. On sèche ensuite sur chlorure de calcium et filtre sur colonne de charbon NORIT. Après évaporation des éthers à température ambiante, le produit cristallise.

Rendement : 7,9g (78,5 %)

F = 99-100° (éther de pétrole-benzène)

Epreuve du mélange avec la lactone 52 : F = 99°

Spectre IR identique à celui de la lactone 52

ACIDE Δ-4 CHLOROMETHYL-2 CYCLOHEXENE CARBOXYLIQUE 55

On hydrolyse 5g d'ester 8 dans l'acide chlorhydrique et le dioxanne. Le mode opératoire est identique à la technique d'hydrolyse de l'ester 15. On recueille 3,7g d'acide 55.

Rendement : 86 %

F = 91° (éther de pétrole)

Analyse : $C_8H_{11}O_2Cl$: Cal % : C 55,01 H 6,30 O 18,33

Tr : 55,31 6,18 18,17

IR (CCl_4) : 1700, 1655, 1222, 932 cm^{-1}

HEXAHYDROPHTALIDE TRANS 56

4g de lactone 52 en solution dans 10 cc d'acétate d'éthyle sont hydrogénés sous pression atmosphérique en présence de 400 mg de palladium sur charbon à 10 %. L'absorption terminée, on filtre le catalyseur, chasse le solvant et distille.

Rendement : 95 %

Eb_{17} = 141-3°

IR (CCl_4) : 1789, 1170, 1102, 1086, 1000 cm^{-1}

Hydrazide : F = 176° (benzène-éthanol)

Analyse : $C_8H_{16}O_2N_2$: Cal % : N 16,27

Tr : 16,00

ANHYDRIDE Δ-4 TETRAHYDROPHTALIQUE CIS 57

Il a été préparé à partir du butadiène et de l'anhydride maleique selon COPE et HERRICK (45).

Rendement : 92 %

F = 103-4° Litt (45) : F = 103-4°

Δ-4 TETRAHYDROPHTALANNE CIS 58

Δ- 4 TETRAHYDROPHTALIDE CIS 60

A une suspension bien agitée de 4g d'$AlLiH_4$ dans 200cc d'éther anhydre, on ajoute 20g d'anhydride 57 en solution dans 300 cc d'éther anhydre. Durant l'addition (1/2 heure), on maintient la température du milieu à 5°. Après deux heures de reflux, la solution est refroidie à 0° et le complexe détruit avec précaution par 10cc d'eau puis 200cc d'acide sulfurique 20 %. On décante et extrait une fois les eaux à l'éther. Les éthers sont joints, séchés sur sulfate de sodium et chassés. On sépare par distillation deux fractions :

1. l'éther 58 contenant les traces d'eau de la deshydratation du diol correspondant. Il est séché et redistillé.

Rendement : 2,3g (14,1)

Eb_{18} = 73°

$n_D^{25} = 1,4892$ Litt (35) : $n_D^{25} = 1,4888$

IR (CCl_4) : 3030, 1657, 1082, 1052 cm^{-1}

2. la lactone 60

Rendement : 9,5g (52 %)

$Eb_{18} = 136°$

IR (CCl_4) : 1789, 1667, 1133, 1044, 950 cm^{-1}

Hydrazide : F = 114° (éther de pétrole-benzène)

Analyse : $C_8H_{14}O_2N_2$: Cal % : N 16,47

Tr : 16,87

HEXAHYDROPHTALANNE CIS 59

2g d'éther 58, en solution dans 5cc de méthanol sont hydrogénés sous pression atmosphérique en présence de 200mg de palladium sur charbon à 10 %. L'absorption terminée, on filtre le catalyseur, chasse le solvant et distille.

Rendement : 1,8g (89 %)

$Eb_{20} = 70°$

$n_D^{25} = 1,4684$ Litt (49) $n_D^{25} = 1,4680$

IR (CCl_4) : 1078, 1053, 1024 cm^{-1}

HEXAHYDROPHTALIDE CIS 61

La technique d'hydrogénation de la lactone 60 est identique à celle de la lactone 52.

Rendement : 94 %

Eb_{18} = 131-2°

IR (CCl_4) : 1789, 1158, 1126, 1040, 987 cm^{-1}

Hydrazide : F = 105-6° (éther de pétrole-benzène)

Analyse : $C_8H_{16}O_2N_2$: Cal % : N 16,27

Tr : 16,73

ANHYDRIDE HEXAHYDROPHTALIQUE CIS 62

20g d'anhydride 57 en solution dans 80cc d'acétate d'éthyle sont hydrogénés sous pression atmosphérique en présence de 2g de palladium sur charbon à 10 %. L'absorption terminée, on filtre le catalyseur, chasse le solvant et distille.

Rendement : 19g (94 %)

Eb_{17} = 157-60°

REDUCTION DE L'ANHYDRIDE 62

On réduit par $AlLiH_4$, 20g d'anhydride 62 dans les conditions utilisées pour réduire l'anhydride 57. On sépare par distillation deux fractions.

1. la lactone

Rendement : 12g (66 %)

Eb_{20} = 133-4°

Spectre IR identique à celui de la lactone 61

Hydrazide : F = 105-6° (éther de pétrole-benzène)

Epreuve du mélange avec l'hydrazide de la lactone 61 : F = 105°

2. le diol 63

Rendement : 1,8g (9,6 %)

$Eb_{0,5}$ = 118-9°

F = 43° Litt (41, 49, 50) : F = 43°

La distillation du diol 63 sous 20mm de pression en présence d'une trace d'acide sulfurique fournit l'éther 59

Eb_{20} = 70°

n_D^{25} = 1,4685

Spectre IR identique à celui de l'éther 59.

ANHYDRIDE △-4 TETRAHYDROPHTALIQUE TRANS 64

Dans un tube scellé refroidi à 0°, on introduit une solution de 60cc de butadiène dans 70cc de toluène anhydre et 43g de fumarate d'éthyle. On ajoute 200mg d'hydroquinone et chauffe 3 heures à 120°. On chasse le solvant et distille le diester.

Rendement : 53g (94 %)

Eb_{16} = 148-9°

Le diester est ensuite saponifié par la soude éthanolique 10 %. On chasse ensuite le maximum d'alcool et reprend par l'eau. Les impuretés sont extraites à l'éther puis les eaux acidifiées par l'acide chlorhydrique concentré. Le diacide précipite. Il est essoré sur verre fritté et dissout dans un excès d'anhydride acétique. On porte la solution 2 heures au reflux. On chasse ensuite l'excès d'anhydride acétique et recristallise l'anhydride dans le benzène anhydre.

F = 186° (benzène)

REDUCTION DE L'ANHYDRIDE 64

Dans un extracteur Soxlhet, on recouvre 4g d'$AlLiH_4$ par 500cc d'éther anhydre et porte 3 heures au reflux pour extraire 20g d'anh-

dride 64. La solution est ensuite refroidie à 0°. On détruit le complexe avec précaution par 10cc d'eau puis 200cc d'acide sulfurique 20 %. On décante et extrait une fois les eaux à l'éther. Les éthers sont joints, séchés sur sulfate de sodium et chassés. On distille et fractionne en tête 1g de lactone.

Rendement : 5, 5 %

$Eb_{17} = 140°$

F = 100° (éther de pétrole-benzène)

Epreuve du mélange avec la lactone 52 : F = 100°

Spectre IR identique à celui de la lactone 52

On récupère ensuite le diol 65

Rendement : 6,5g (35 %)

$Eb_{20} = 172°$

$n_D^{25} = 1,5041$ Litt (52) : $n_D^{25} = 1,5048$

IR (5.10^{-3}M, CCl_4) : 3634, 3475 cm^{-1}

6g de diol 65 en solution dans 200cc de benzène anhydre sont introduits dans un ballon de 500cc d'un décanteur d'eau et d'un réfrigérant. On ajoute une pastille d'acide paratolènesulfonique et porte au reflux 12 heures. On lave ensuite le benzène par une solution saturée de carbonate de sodium et sèche sur sulfate. On chasse le benzène et distille l'éther.

Rendement : 3,3g (63 %)

$Eb_{18} = 70°$

$n_D^{25} = 1,4887$ Litt (35) : $n_D^{25} = 1,4888$

Spectre IR identique à celui de l'éther 58

ANHYDRIDE HEXAHYDROPHTALIQUE TRANS 66

20g d'anhydride 64 sont dissouts dans 200cc d'acétate d'éthyle. On ajoute 2g de palladium sur charbon à 10 %, et hydrogène la solution sous pression atmosphérique. L'absorption terminée, on filtre le catalyseur et chasse le solvant. L'anhydride est recristallisé dans le benzène anhydre.

F = 145° Litt (98) : F = 145-6°

HEXAHYDROPHTALANNE TRANS 67

HEXAHYDROPHTALIDE TRANS 56

L'anhydride 66 est réduit par $AlLiH_4$ dans les mêmes conditions que les anhydrides 57 et 62. On sépare par distillation deux fractions

1. l'éther 67 contenant les traces d'eau de deshydratation du diol correspondant. Il est séché et redistillé.

Rendement : 2,5g (16 %)

Eb_{20} = 70°

IR (CCl_4) : 1018 cm^{-1}

2. la lactone

Rendement : 6,3g (36,5 %)

Eb_{20} = 140°

Spectre IR identique à celui de la lactone 56

Hydrazide : F = 176° (benzène-éthanol)

Epreuve du mélange avec l'hydrazide de la lactone 56 : F = 176°

REACTION DE FRIEDEL ET CRAFTS SUR LA LACTONE 61

A une solution bien agitée de 8,6g de lactone 61 dans 50cc de benzène anhydre, on ajoute 20g d'$AlCl_3$ par fractions de 1g, en évitant tout échauffement. L'addition terminée, on chauffe au bain d'eau vers 60-70°, jusqu'à fin du dégagement d'acide chlorhydrique (3 heures). La solution est alors refroidie à 0° et lentement versée dans 45g d'acide chlorhydrique concentré froid additionné de 45g de glace. On décante la couche organique et extrait une fois les eaux au benzène. On sèche sur sulfate de sodium, chasse le solvant et distille la cétone 68.

Rendement : 8g (65 %)

$Eb_{0,2}$ = 138-140°

F = 109° (éther de pétrole) Litt (54) : F = 109°

Analyse : $C_{14}H_{16}O$: Cal % : C 84,00 H 8,00
Tr : 84,47 8,05

IR (CCl_4) : 1701 cm^{-1}

Oxime : F = 174-5° Litt (54) : F = 174,5 - 175,5°

D.N.P. : F = 243° (éthanol)
Analyse : $C_{20}H_{20}O_4N_4$: Cal % : N 14,73
Tr : 14,89

Dans les queues de distillation, on recristallise l'acide 69

F = 135° (benzène) Litt (54) : F = 134°

Analyse : $C_{14}H_{18}O_2$: Cal % : C 77,06 H 8,25
Tr : 77,63 8,43

REACTION DE FRIEDEL ET CRAFTS SUR LA LACTONE 56

Les conditions opératoires utilisées au départ de la lactone 61 sont appliquées à 63g de lactone 56. On recueille 6,3g de cétone.

Rendement : 69 %

$Eb_{0,2}$ = 139-40°

F = 109° (éther de pétrole)

Epreuve du mélange avec la cétone 68 : F = 109°

Spectre IR identique à celui de la cétone 68

ANHYDRIDE DE L'ACIDE △-5 BICYCLO (2,2,1) HEPTENE DICARBOXYLIQUE-2-ENDO, 3-ENDO 70

Cet anhydride est préparé par condensation du cyclopentadiène et de l'anhydride maléique en solution benzenique selon la technique de DIELS et ALDER (55).

F = 164° (benzène) Litt (55) : F = 164-5°

△-5 BICYCLO (2,2,1) HEPTENE DIHYDROXYMETHYL-2-ENDO, 3-ENDO 71

LACTONE DE L'ACIDE △-5 HYDROXYMETHYL-3-ENDO BICYCLO (2,2,1) HEPTENE CARBOXYLIQUE-2-ENDO 72

On dissout 20g d'anhydride 70 dans 250 cc d'éther anhydre et 100 cc de benzène anhydre. La solution est portée au reflux et l'on ajoute en 1 heure, 3,8g d'$AlLiH_4$ en suspension dans l'éther anhydride. L'agitation et le reflux sont maintenus une heure supplémentaire. On refroidit ensuite la solution et détruit le complexe avec précaution par 10cc d'eau puis 200cc d'acide sulfurique 20 %. On décante et extrait une fois les eaux à l'éther. Les éthers sont joints, séchés sur sulfate de sodium et chassés. On distille 12,5g d'un liquide pateux à 147-8° sous 17mm. Le spectre IR indique un mélange alcool-lactone fractionné par deux méthodes.

1. On chauffe 10mm au bain marie bouillant 6,4g du mélange alcool-lactone dans 35cc de soude 5 %. La solution est ensuite refroidie et extraite à l'éther. Les éthers sont séchés et chassés. On recueille 0,75g de diol 71 qui cristallise totalement.

F = 86° (éther de pétrole-benzène) Litt (57) : F = 86°

Analyse : $C_9H_{14}O_2$	: Cal % :	C	70,13	H	9,09
	Tr :		69,91		8,90

La lactone 72 est libérée par addition d'acide chlorhydrique 50 % dans les eaux. On l'extrait à l'éther. Les éthers sont séchés et chassés. La lactone 72 cristallise. Elle est purifiée par épuisement à l'éther de pétrole chaud.

Rendement : 5,55g

F = 126° (éther de pétrole)

Analyse : $C_9H_{10}O_2$	: Cal % :	C	72,00	H	6,66
	Tr :		71,62		6,80

IR (CCl_4) : 1760, 1167, 1050, 1002 cm^{-1}

Hydrazide : F = 127° (benzène-éthanol)

Analyse : $C_9H_{14}O_2H_2$: Cal % : N 15,38

Tr : 15,71

D'après ces résultats, les rendements de la réduction de l'anhydride 70 s'établissent comme suit : lactone 72 : 59,5 %

diol 71 : 7,8 %

2. On chromatographie sur alumine neutre, 2,6g du mélange alcool-lactone. L'élution par CCl_4 entraîne 1,7g de lactone.

F = 126° (éther de pétrole)

Epreuve du mélange avec la lactone 72 : F = 126°

Spectre IR identique à celui de la lactone 72

L'éthanol entraîne ensuite 0,3g de diol

F = 86° (éther de pétrole-benzène)

Epreuve du mélange avec le diol 71 : F = 86°

REACTION D'IODOLACTONISATION SUR LA LACTONE 72

On saponifie 2g de lactone 72 par la soude 20 %. On ajoute la quantité nécessaire de bicarbonate de sodium 5 % et un excès de solution iodoiodurée selon la technique déjà décrite. On isole quantitativement la iodolactone 73.

F = 130° (benzène-éthanol)

Analyse : $C_9H_{11}O_3I$: Cal % : C 36,73 H 3,74
Tr : 36,90 3,65

IR (pastille KBr) : 1766, 1048, 993 cm^{-1}

LACTONE DE L'ACIDE HYDROXYMETHYL-3-ENDO BICYCLO (2,2,1) HEPTANE CARBOXYLIQUE-2-ENDO 74

2g de lactone 72 en solution dans 6cc d'acétate d'éthyle sont hydrogenés sous pression atmosphérique en présence de 200mg de palladium sur charbon à 10 %. L'absorption terminée, on filtre et chasse le solvant. Le rendement en lactone 74 est quantitatif

F = 147° (éther de pétrole-acétate d'éthyle)
Litt (34,62) : F = 145-6°

Analyse : $C_9H_{12}O_2$: Cal % : C 71,05 H 7,89
Tr : 70,60 7,88

IR (CCl_4) : 1761, 1170, 1060, 1002 cm^{-1}

Hydrazide : F = 159° (benzène-éthanol)
Analyse : $C_9H_{16}O_2N_2$: Cal % : N 15,22
Tr : 15,53

Δ-4 CHLOROMETHYL-2 HYDROXYMETHYL-1 CYCLOHEXENE TRANS 75

Δ-4 TETRAHYDROPHTALANNE TRANS 76

A une suspension bien agitée et refroidie à 0° de 1,2g d'$AlLiH_4$ dans 120cc d'éther anhydre, on ajoute 10g d'ester 8 en solution dans 50cc d'éther anhydre. La vitesse d'addition est réglée de façon à maintenir la température du milieu à 0°. Après 1h d'agitation à cette température, on détruit l'excès d'hydrure et le complexe avec précaution par 10cc d'eau puis 50cc d'acide sulfurique 20 %. On décante et extrait une fois à l'éther. Les éthers sont joints, séchés sur sulfate, de sodium et chassés. On distille rapidement l'alcool 75 sous 0,2mm de pression.

Rendement : 6,4g (80,5 %)

$Eb_{0,2}$ = 85-6°

IR (CCl_4) : 3025, 1653, 1053, 643 cm^{-1}

Analyse : $C_8H_{13}OCl$: Cal % : Cl 22,11
Tr : 21,92

p-nitrobenzoate : F = 85° (méthanol)

Analyse : $C_{15}H_{16}O_4NCl$: Cal % : C 58,15 H 5,16
Tr : 58,32 5,18

Dans un petit claisen, on chauffe progressivement 2g d'alcool 75. A 200°, le dégagement d'acide chlorhydrique devient abondant. Lorsqu'il cesse, on distille l'éther 76 sous pression réduite.

Rendement : 1,35g (87,5 %)

Eb_{20} = 72° n^{25}_{D} = 1,4870

IR (CCl_4) : 3619, 3028, 1633, 1020, 652 cm^{-1}

HYDROGENATION DE L'ETHER 76

L'hydrogénation de l'éther 76 est menée de façon identique à celle de l'éther 58

Rendement : 90 %

Eb_{20} = 71°

n^{19}_{D} = 1,4681 Litt (53) : n^{19}_{D} = 1,4678

Spectre IR identique à celui de l'éther 67

CHLOROMETHYL-2 HYDROMETHYL-1 CYCLOHEXANE TRANS 77

La technique de réduction est celle utilisée pour isoler l'alcool 75. A partir de 10g d'ester 13, on recueille 6,5g d'alcool 77.

Rendement : 82 %

$Eb_{0,2}$ = 80-2°

IR (CCl_4) : 3618, 1077, 664 cm^{-1}

p - nitrobenzoate : F = 62° (méthanol) Litt (53) : F = 62°

Le chauffage à 200° de l'alcool 77 fournit l'éther de cyclisation.

Rendement : 90 %

Eb_{20} = 70°

n_D^{19} = 1,4679 Litt (53) : n_D^{19} = 1,4678

Spectre IR identique à celui de l'éther 67

CHLORHYDRATE DE L'HEXAHYDROISOINDOLINE TRANS 78

Dans une bombe d'hydrogénation de 1 litre on dispose 20g de nitrile 7 en solution dans 180 cc d'éthanol puis le nickel Raney. On introduit l'hydrogène sous une pression de 65 Kg et chauffe 1 heure à 80°. On filtre ensuite le catalyseur et chasse le solvant. Le chlorhydrate cristallise immédiatement.

Rendement : 16,6g (80 %)

F = 178° (éther de pétrole - benzène)

Analyse : $C_8H_{18}NCl$: Cal % : N 8,66 Cl 21,98
Tr : 8,95 22,10

HEXAHYDROISOINDOLINE TRANS 79

On dissout 6,3g de chlorhydrate 78 dans 10cc de soude 20 % à 0°. L'amine libérée est extraite à l'éther. On séche sur carbonate de sodium, chasse le solvant et distille.

Rendement : 4,4g (90 %)
Eb_{20} = 81°

IR (pur) : 3280, 1034, 725 cm^{-1}

Picrate : F = 175° (éthanol)
Analyse : $C_{14}H_{18}O_7N_4$: Cal % : N 15,81
Tr : 15,88

Δ-4 TETRAHYDROISOINDOLINE TRANS 80

A une suspension bien agitée de 4,4 g d'$AlLiH_4$ dans 300cc d'éther anhydre, on ajoute goutte à goutte 15,5g de nitrile 7 en solution dans 300cc d'éther anhydre. On porte ensuite à reflux 16 heures en maintenant l'agitation. On refroidit ensuite la solu-

tion à 0° et détruit l'excès d'hydrure et le complexe avec précaution par 10cc d'eau puis 40cc de soude 10 %. Le précipité d'alumine est filtré sur verre fritté et lavé à l'éther. Les éthers sont joints et lavés par trois portions d'acide chlorhydrique 20 %. Les impuretés restent dansle solvant et l'amine est libérée des eaux par addition de soude 20 %. Elle est extraite à l'éther. Sécher les éthers sur carbonate de sodium, chasser et distiller.

Rendement : 10,3g (84 %)

Eb_{20} = 87°

IR (pur) : 3280, 3025, 1641, 733 cm^{-1}

Picrate : F = 194° (éthanol)

Analyse : $C_{14}H_{16}O_7N_4$: Cal % : N 15,90

Tr : 16,10

Phenylthiourée : F = 194° (benzène-éthanol)

Analyse : $C_{15}H_{18}N_2S$: Cal % : N 10,85

Tr : 10,68

HYDROGENATION DE L'AMINE 80

8,3g d'amine 80 en solution dans 16cc de méthanol sont hydrogenés sous pression atmosphérique en présence de 800 mg de palladium sur catalyseur; chasser le solvant et distiller.

Rendement : 7,5g (91 %)

Eb_{17} = 78°

Spectre IR identique à celui de l'amine 79

Picrate : F = 175° (éthanol)

Analyse : $C_{14}H_{18}O_7N_4$: Cal % : N 15,81

Tr : 16,28

Epreuve du mélange avec le picrate de l'amine 79 : F = 175°

Phenylthiourée : F = 189° (benzène-éthanol)

Analyse : $C_{15}H_{20}N_2S$: Cal % : N 10,76

Tr : 10,90

METHYL-2 CYCLOHEXANE CARBOXAMIDE TRANS 81

19,2g d'acide 14 sont dissouts dans 40g de chlorure de thionyle. Après un quart d'heure de reflux, l'excès de chlorure de thionyle est chassé sous pression réduite. On verse alors le chlorure d'acide dans 70cc d'ammoniaque 34 % bien refroidi. L'amide précipité est essoré sur verre fritté et recristallisé dans le benzène.

Rendement : 15g (79 %)

F = 182-3° Litt (95,96) : F = 182)

METHYL-2 AMINOMETHYL-1 CYCLOHEXANE TRANS 82

12g d'amide 81 en solution dans 200cc de tetrahydrofuranne anhydre sont ajoutés à 3,5g d'$AlLiH_4$ en suspension dans 200 cc de tetrahydrofuranne anhydre. L'addition terminée on porte à reflux 4 heures. La solution est ensuite refroidie et l'excès d'hydrure et le complexe sont détruits avec précaution par 10cc d'eau puis 40cc de soude 10 %. Le précipité d'alumine est filtré et lavé à l'éther. Les éthers sont joints, séchés sur carbonate de sodium et chassés. On distille ensuite l'amine.

Rendement : 7,9g(73 %)

Eb_{20} = 77°

Picrate : F = 195° (éthanol)

Analyse : $C_{14}H_{20}O_7N_4$: Cal % : N 15,73

Tr : 15,70

Phenylthiourée : F = 95° (éther de pétrole-benzène)

Analyse : $C_{15}H_{22}N_2S$: Cal % : N 10,68

Tr : 10,60

△-4 TETRAHYDROPHTALIMIDE CIS 83

Il a été préparé selon WILLEMART et Coll. (63) par traitement de l'anhydride 57 dans l'ammoniaque 20 % .

F = 137° (benzène)

HEXAHYDROISOINDOLINE CIS 84

Cette amine a été préparée selon RICE et GROGAN (64)

Rendement : 50 %

Eb_{15} = 76-78°

IR (pur) : 3280, 1066, 807 cm^{-1}

Picrate : F = 162° (éthanol) Litt (64) : F = 162-3°

HEXAHYDROPHTALIMIDINE CIS 85

Dans une bombe à hydrogénation de 1 litre, on introduit 20g d'imide 83 en solution dans 200cc d'éthanol puis le nickel Raney. La pression d'hydrogène est établie à 120Kg et la température portée ensuite à 200°. Lorsque l'absorption théorique est achevée, on filtre le catalyseur, chasse le solvant et distille.

Rendement : 13,8g (76 %)

$Eb_{0,25}$ = 123°

F = 100° (éther de pétrole-benzène)

Analyse : $C_8H_{13}ON$: Cal % : N 10,07

Tr : 10,09

IR (CCl_4) : 3456, 3210, 3107, 1708, 1261 cm^{-1}

REDUCTION DE L'IMIDE 85

A une suspension bien agitée de 900 mg d'$AlLiH_4$ dans 100cc d'éther anhydre, on ajoute 4g d'imidine 85 dans 100cc d'éther anhydre. L'addition terminée, on porte deux heures au reflux. On refroidit ensuite à 0° et détruit l'excès d'hydrure et le complexe par 10cc d'eau puis 50g de glace. Après un quart d'heure d'agitation, on décante et extrait une fois les eaux à l'éther. Les éthers sont joints, séchés sur carbonate de sodium et chassés. On distille l'amine.

Rendement : 2,5g (70 %)

Eb_{17} = 80°

Spectre IR identique à celui de l'amine 84

Picrate : F = 162° (éthanol)

Epreuve du mélange avec le picrate de l'amine 84 : F = 162°

Phenylthiourée : F = 174° (benzène) Litt (64) : F = 176°

Analyse : $C_{15}H_{20}N_2S$: Cal % : N 10,76

Tr : 10,92

△-4 TETRAHYDROPHTALIMIDINE CIS 86

Dans un tube scellé de 180cc, on introduit 10g de nitrile 7 et 150cc d'une solution d'éthanol saturé d'ammoniac à 0°. On chauffe ensuite à 140° pendant 8 heures. L'alcool est alors chassé et le résidu repris par l'acide chlorhydrique 10 %. Après une extraction à l'éther, l'imidine est libérée des eaux par addition de

soude 20 %. On extrait à l'éther, séche, chasse le solvant et distille.

Rendement : 3,5g (39 %)

$Eb_{0,08}$ = 117-8°

F = 82° (éther de pétrole-benzène)

Analyse : $C_8H_{11}ON$	: Cal %	:	C	70,07	H	8,02	N	10,21
	Tr	:		69,61		8,16		10,24

IR (CCl_4) : 3195, 1704, 1253 cm^{-1}

HYDROGENATION DE L'IMIDINE 86

2,5g d'imidine 86 en solution dans 5cc de méthanol sont hydrogenés sous pression atmosphérique en présence de 250mg de palladium sur charbon à 10 %. L'absorption terminée, on filtre le catalyseur et chasse le solvant. Le rendement est quantitatif.

F = 98° (éther de pétrole-benzène)

Epreuve du mélange avec l'imidine 85 : F = 98°

Spectre IR identique à celui de l'imidine 85

DECAHYDROISOQUINOLEINE TRANS 87

ISOQUINCLEINE 88

A une suspension bien agitée de 6g d'$AlLiH_4$ dans 400cc d'éther anhydre, on ajoute goutte à goutte 11,7g de dinitrile 24 en solution dans 50cc d'éther anhydre. L'addition terminée, on porte 16 heures au reflux. L'amine est ensuite extraite comme l'amine 80.

Rendement : 5,6g (51 %)

Eb_{19} = 93°

IR (pur) : 3275, 1138, 764 cm^{-1}

Picrate : F = 177° (éthanol) Litt (22) : F = 176,5-7,5°

Analyse : $C_{15}H_{20}O_7N_4$: Cal % : N 15,24

Tr : 15,77

1g d'amine 87 mélangé à 1,3g de palladium sur charbon à 10 % est chauffé à 300-310° durant 4 heures. On refroidit, reprend par l'éther, filtre et chasse le solvant. On recueille 800 mg d'amine 88

Picrate : F = 222° (eau) Litt (72) : F = 222-3°

UV identique à celui décrit dans la littérature -(73)

CHLORHYDRATE DU △ -5 CHLOROMETHYL-3-ENDO AMINOMETHYL-2-EXO BICYCLO (2,2,1) HEPTENE 90

Δ -5 CHLOROMETHYL-3-ENDO AMINOMETHYL-2-EXO BICYCLO (2,2,1) HEPTENE 90

A une suspension bien agitée de 5,5g d'$AlLiH_4$ dans 300cc d'éther anhydre, on ajoute goutte à goutte 21,5g de nitriles 30a et 38b en sdution dans 30cc d'éther anhydre, en maintenant la température du milieu à 0°. L'addition dure une heure et demie. L'agitation est ensuite prolongée de une heure et demie supplémentaire à la même température. Le complexe formé et l'excès d'hydrure sont détruits par 10cc d'eau et 40cc de soude 10 %. On filtre ensuite le précipité d'alumine et on le lave à l'éther. Les éthers sont lavés trois fois par 50cc d'acide chlorhydrique 20 % Puis on régénère l'amine par addition de soude 20 % dans la solution de chlorhydrates. On extrait l'amine à l'éther, sèche sur carbonate de sodium, chasse le solvant et distille.

Rendement : 19,6g (89 %)

Eb_{17} = 123°

Le mélange d'amine (19,6g) en solution dans 300cc d'éther anhydre est saturée à 0° de gaz chlorhydrique sec. Le précipité de chlorhydrates est essoré et recristallisé dans l'éthanol-acétone jusqu'à point de fusion constant. On recueille 18,3g du chlorhydrate 89.

F = 284° (éthanol-acétone)

Analyse : $C_9H_{15}NCl_2$: Cal % : N 6,73
Tr : 6,80

On dissout 15g de chlorhydrate F = 284° dans 200 cc d'eau.

L'amine est libérée de cette solution par addition de soude 20 %. On l'extrait à l'éther, les éthers sont séchés sur carbonate de sodium et chassés. On distille l'amine 90.

Rendement : 11,5g (93 %

Eb_{19} = 129°

IR (pur) : 3368, 3290, 3060, 1598, 1572, 705 cm^{-1}

Picrate : F = 201° (éthanol)

Analyse : $C_{15}H_{17}O_7N_4Cl$: Cal % : N 13,98

Tr : 14,11

CHLOROMETHYL-3-ENDO AMINOMETHYL-2-EXO BICYCLO (2,2,1) HEPTANE 91

4g d'amine 90 en solution dans 8cc de méthanol sont hydrogenés sous pression atmosphérique en présence de 400mg de palladium sur charbon. L'absorption terminée, on filtre le catalyseur, chasse le solvant et distille l'amine 91.

Rendement : 3,8g (94 %)

Eb_{17} = 129°

IR (pur) : 3370, 3285, 1595, 820, 701 cm^{-1}

Picrate : F = 210° (éthanol)

Analyse : $C_{15}H_{19}O_7N_4Cl$: Cal % : N 13,91

Tr : 13,87

Δ -5 METHYL-3-ENDO AMINOMETHYL-2-EXO BICYCLO (2,2,1) HEPTENE 92

1. par réduction de l'amine 90

A une suspension bien agitée de 650mg d'$AlLiH_4$ dans 100 cc de tétrahydrofuranne anhydre, on ajoutte goutte à goutte 9,6g d'amine 90 dans 20cc de tetrahydrofuranne anhydre. On porte ensuite 12 heures à léger reflux. On refroidit la solution et détruit le complexe et l'excès d'hydrure par 10cc d'eau puis 20cc de soude 10 %. Le précipité d'alumine est filtré et lavé avec un peu d'éther. Les solvants sont joints, séchés sur carbonate de sodium et chassés. On distille ensuite l'amine 92.

Rendement : 6,4g (83,5 %)

$Eb_{15} = 81°$

IR (pur) : 3367, 3288, 3060, 1615, 1570, 1372, 705 cm^{-1}

Picrate : F = 244° (éthanol)

Analyse : $C_{15}H_{18}O_7N_4$: Cal % : N 15,30

Tr : 15,30

2. par réduction de l'amine du nitrile 38a

A une suspension bien agitée de 1,2g d' $AlLiH_4$ dans 100 cc de tetrahydrofuranne anhydre, on ajoute 4g d'amide F = 125° en solution dans 50cc de tetrahydrofuranne anhydre. On porte ensuite 12 heures au reflux et extrait l'amine comme précédemment.

Rendement : 2,2g (74,5 %)

$Eb_{18} = 82°$

Spectre IR identique à celui de l'amine 92

Picrate : F = 244° (éthanol)

Epreuve du mélange avec le picrate de l'amine 92 : F = 244°

METHYL-3-ENDO AMINOMETHYL-2-EXO BICYCLO (2,2,1) HEPTANE 93

Même technique que pour l'hydrogénation de l'amine 90. A partir de 4g d'amine 92, on recueille 3,8g d'amine 93.

Rendement : 93,5 %

Eb_{17} = 86°

IR (pur) : 3365, 3287, 1610, 1375 cm^{-1}

Picrate : F = 241° (éthanol)

Analyse : $C_{15}H_{20}H_7N_4$: Cal % : N 15,21

Tr : 15,50

△-3 CYCLOHEXENE CARBOXYLATE D'ETHYLE 94

Dans un tube scellé de 180cc refroidi à 0°, on introduit 40g d'acrylate d'éthyle, une solution de 60cc de butadiène dans 70cc de toluène anhydre et 200mg d'hydroquinone. La condensation s'effectue à 150° durant 5 heures. Le solvant est ensuite chassé et l'ester distillé.

Rendement : 48,5g (78 %)

Eb_{15} = 84-5°

EPOXY-3,4 CYCLOHEXANE CARBOXYLATE D'ETHYLE 95

Dans un ballon de 1 litre, muni d'un agitateur et d'une ampoule à brome et refroidi par un courant d'eau continu, on ajoute lentement à 300cc d'anhydride acétique, 17,4g d'eau oxygénée 60 %. L'addition dure 3 heures. La solution d'acide peracétique est ensuite maintenue au repose douze heures supplémentaires. Elle est refroidie à nouveau par un courant d'eau continu et l'on y ajoute goutte à goutte 32,5g (0,21 m) d'ester 94. Après 12 heures d'agitation et une nuit de repos, la solution est lentement versée dans 1 litre d'eau contenant 500g de glace. On extrait les eaux à l'éther et lavec par la soude 20 % jusqu'à disparition totale de l'acide acétique. Les éthers sont ensuite agités au contact de soude 20 % jusqu'à disparition des peroxydes. On lave alors jusqu'à neutralité, séche sur sulfate de sodium, chasse l'éther et distille l'époxyde 95.

Rendement : 2,7g (76 %)

$Eb_{0,1}$ = 80-5°

Analyse : $C_9H_{14}O_3$: Cal % : O 28,23

Tr : 27,96

DIHYDROXY-3-TRANS, 4-CIS CYCLOHEXANE CARBOXYLATE D'ETHYLE 96

8g d'epoxyde 95 sont mélangés à 45g d'eau et 3g d'acide acétique. La solution est agitée durant 4 heures à 100°. Après refroidissement, on neutralise l'acide acétique par une solution de carbonate 10 %. Les eaux sont ensuite saturées de chlorure de

sodium et extraites à l'éther. On sèche sur sulfate de sodium, chasse le solvant et distille le diol 96.

Rendement : 6,9 g (79 %)

$Eb_{0,1}$ = 140-5°

F = 74° (éther de pétrole-benzène)

Analyse : $C_9H_{16}O_4$: Cal % : C 57,45 H 8,51
Tr : 57,57 8,44

IR (CCl_4) : 3624, 3593 cm^{-1}

ACIDE DIHYDROXY-3-TRANS, 4-CIS CYCLOHEXANE CARBOXYLIQUE 97

On dissout 6,1g de diol 96 dans 30cc de soude éthanolique 10 %. Après 12 heures d'agitation à 20°, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est lavé à l'éther pour éliminer les impuretés puis repris à 0° par 50cc d'acide chlorhydrique 20 %. Une première extraction à l'éther échoue, même après avoir saturé la solution de chlorure de sodium. On chasse alors les eaux et extrait à nouveau à l'éther. Les éthers sont séchés sur chlorure de calcium, filtrés sur colonne de charbon NORIT et chassés. L'acide cristallise totalement.

Rendement : 1,6g (31 %)

F = 134° (acétate d'éthyle) Litt (58,81) : F = 134°

Analyse : $C_7H_{12}O_4$: Cal % : O 40,00
Tr : 39,76

L'extraction du résidu par l'acétate d'éthyle chaud ou l'alcool n'a fourni que des goudrons.

EPOXY-4,5 CHLOROMETHYL-2 CYCLOHEXANE CARBOXYLATE D'ETHYLE 98

L'acide peracétique est préparé à partir de 150cc d'anhydride acétique et 8,7g d'eau oxygenée 60 %. Le mode opératoire de cette préparation est identique à celui utilisé pour isoler l'époxyde 95. A partir de 20,2g d'ester 8, on recueille 16,1g de l'époxyde correspondant 98.

Rendement : 74 %

$Eb_{0,06} = 95°$

Analyse : $C_{10}H_{15}O_3Cl$: Cal % : O 21,96
Tr : 21,76

IR (pur) : 1732, 1312, 1075, 1032, 822 cm^{-1}

DIHYDROXY-4 β ,5 α CHLOROMETHYL-2 α CYCLOHEXANE CARBOXYLATE D'ETHYLE-1 β 99

13,5g d'époxyde 98 sont traités sous agitation et à 100° par 3,7g d'acide acétique et 56cc d'eau. L'agitation et la température sont maintenues 4 heures. La solution est refroidie puis neu-

tralisée par le bicarbonate de sodium 10 %. Le diol cristallise alors. Il est essoré sur verre fritté.

Rendement : 11,9g (82 %)

F = 60° (eau)

Analyse : $C_{10}H_{17}O_4Cl$: Cal % : O 27,06
Tr : 26,81

IR (CCl_4, $5.10^{-3}M$) : 3625 cm^{-1}

LACTONE DE L'ACIDE DIHYDROXY-4 β, 5 α HYDROXYMETHYL-2 α CYCLOHEXANE CARBOXYLIQUE-1 β 100

On porte 2 heures à reflux une solution de 1,9g d'ester 99 dans 20cc de potasse aqueuse 5 %. Les impuretés sont ensuite éliminées par une extraction à l'éther. La solution est ensuite acidifiée par l'acide chlorhydrique 50 % et extraite par l'acétate d'éthyle. On concentre le solvant qui est ensuite rapidement filtré sur une courte colonne d'alumine neutre. Une fois le solvant chassé, la lactone cristallise.

Rendement : 700 mg (51 %)

F = 124° (benzène-acétate d'éthyle)

Analyse : $C_8H_{12}O_4$: Cal % : O 37,20
Tr : 37,02

IR (Kbr) : 3420, 1760, 1152, 1094, 1028 cm^{-1}

(CCl_4, dilué) : 3623 cm^{-1}

EPOXY-4,5 HEXAHYDROPHTALIDE TRANS 101

2,3g de lactone 52 sont mélangés à une solution de 2,6g d'acide perbenzoïque dans 77cc de chloroforme. On laisse la solution au repos 48 heures à 0° puis 12 heures à 20°. Elle est ensuite lavée trois fois par 50cc de soude 20 % puis par l'eau jusqu'à neutralité. On sèche sur sulfate de sodium et chasse le solvant. L'époxyde est recristallisé du résidu.

Rendement : 1,9g (75 %)

F = 80° (éther de pétrole-benzène)

Analyse : $C_8H_{10}O_3$	:					
	Cal %	:	C	62,33	H	6,49
	Tr	:		62,57		6,80

IR (S_2C) : 1790, 1080, 1002, 780 cm^{-1}

HYDRATATION DE L'EPOXYDE 101

1,1g de l'époxyde 101 sont hydratés dans l'acide acétique dilué suivant la technique déjà décrite. On recueille 1g du

diol correspondant

Rendement : 83 %

F = 124° (acétate d'éthyle-benzène)
Epreuve du mélange avec la lactone 100 : F = 124°

EPOXY-4,5 CHLOROMETHYL-2 CYANO-1 CYCLOHEXANE 102

On ajoute lentement 28g de nitrile 7 à une solution froide de 27g d'acide perbenzoïque dans 100cc de chloroforme. La solution de peracide est ensuite gardée au repos à 0° durant quatre jours. L'évolution de la réaction est suivie par dosage du peracide restant dans des prélèvements successifs de solution chloroformique. On lave ensuite par 5 fois 100cc de soude 20 % puis par l'eau jusqu'à neutralité. Le chloroforme est séché sur sulfate de sodium et chassé. On fractionne ensuite l'époxyde par distillation.

Rendement : 26g (84 %)
$Eb_{0,06}$ = 105°

F = 64° (éther de pétrole-benzène)
Analyse : $C_8H_{10}ONCl$: Cal % : O, 9,33
Tr : 9,61

IR (S_2C) : 2249, 814 cm^{-1}

DIHYDROXY-4 β ,5 α CHLOROMETHYL-2 α CYANO-1 β CYCLOHEXANE 103

L'hydratation de l'époxyde 102 s'effectue dans des conditions analogues à celles de l'époxyde 95 : 17,2g d'époxyde 102, traités par l'acide acétique dilué à 100° fournissent 15,7g de diol 103.

Rendement : 83 %

F = 93° (benzène-acétate d'éthyle)

Analyse : $C_8H_{12}O_2NCl$: Cal % : O 16,88
Tr : 16,76

IR (CCl_4, $2,5.10^{-3}M$) : 3622 cm^{-1}

EPOXY-5,6-EXO CHLOROMETHYL-3-ENDO CYANO-2-EXO BICYCLO (2,2,1) HEPTANE 104

On ajoute lentement 20,2g de nitriles 38ab à une solution de 27g d'acide perbenzoïque dans 700cc de chloroforme. La solution est ensuite gardée au repos durant cinq jours à 0°. Le mélange d'époxydes est ensuite extrait comme l'époxyde 102. On distille entre 125-30° sous 0,04mm 16g (72,2 %) d'époxydes. Après deux recristallisations dans le benzène et l'éther de pétrole, on recueille l'époxyde 104 pur (vérification par chromatoplaque sur alumine; éluant : Ep/Et_2O 60 %).

Rendement : 11,1g (50 %)

F = 78° (éther de pétrole-benzène)

Analyse : $C_9H_{10}ONCl$: Cal % : N 7,62
Tr : 7,62

IR (S_2C) : 2247, 846 cm^{-1}

EPOXY-5,6-EXO BROMOMETHYL-3-ENDO BICYCLO (2,2,1) HEPTANE CARBOXYLATE D'ETHYLE-2-EXO 105

3,6g d'ester 51a sont ajoutés lentement à 5g d'acide perbenzoïque en solution dans 150cc de chloroforme. Après 36 heures de contact, une chromatoplaque sur alumine (éluant : Ep/Et_2O 20%) permet de vérifier l'absence de produit de départ. On extrait alors le produit comme l'époxyde 102.

Rendement : 3g (78 %)

$Eb_{0,05}$ = 120-125°

IR (CCl_4) : 1742, 1268, 1194, 1162, 847 cm^{-1}

Analyse : $C_{10}H_{13}O_3Br$: Cal % ; C 45,97 H 4,98
Tr : 46,34 5,11

ETHOXY-2 TETRAHYDRO-5,6,7,8 CHROMANNE 106

Dans un tube scellé, on introduit 31g de N-dimethylaminomethyl-2 cyclohexanone, 43g d'éthylvinyléther et 0,2g d'hydroquinone. On porte à l'étuve 7 heures à 175°. Après refroidissement, on distille l'éthylvinyléther en excès sous pression atmosphérique puis le chromanne 106 vers 110-5° sous15mm. Une dernière fraction constituée du dimère de la base de Mannich est récupéré à 124-7° sous 0,5mm. On reprend le chromanne dans 250cc d'éther, lave trois fois par l'acide chlorhydrique 10 % puis à l'eau et distille après avoir chassé l'éther.

Rendement : 12g (33 %)

Eb_{17} = 111-113°

IR (CCl_4) : 1693, 1237, 1180, 1130, 1090, 1060, 1040, 994, 957 cm^{-1}

PROPANAL-2 CYCLOHEXANONE 107

A une solution bien agitée de 50g d'éther 106 dans 63cc d'acétone, on ajoute 38cc d'eau et 1,9cc d'acide chlorhydrique concentré. Le mélange est ensuite chauffé 1 heure à 40°, température à laquelle il devient homogène. Après refroidissement, on neutralise par une solution saturée de bicarbonate de sodium et extrait à l'éther. On sèche, chasse le solvant et distille.

Rendement : 38g (90 %)

Eb_{18} = 137°

IR (CCl_4) : 2720, 1731, 1715, 1127cm^{-1}

di D.N.P. : F = 198° ($CHCl_3$) Litt (92) : F = 197°

Analyse : $C_{21}H_{22}O_8N_8$: Cal % : N 21,78
Tr : 21,24

PROPANOL-2 CYCLOHEXANOL 108

A une suspension bien agitée de 1,7g d'$AlLiH_4$ dans 200cc d'éther anhydre, on ajoute goutte à goutte 11g de cétone 107 en solution dans 20cc d'éther anhydre. L'addition terminée, on porte deux heures à reflux. L'excès d'hydrure et le complexe sont détruits par 5cc d'eau puis 100cc d'acide sulfurique 20 %. Cette opération est effectuée bien à froid. On décante ensuite la couche organique. extrait une fois les eaux à l'éther et joint les éthers qui sont lavés à l'eau jusqu'à neutralité. On sèche, chasse le solvant et distille le diol 108.

Rendement : 9,7g (86 %)
Eb_{15} = 166°

IR (CCl_4, 5.10^{-3} M) : 3627, 3500 cm^{-1}
(CCl_4 normal) : 3325, 1040, 1063 cm^{-1}

diphenylurethanne : F = 122° (éther de pétrole-benzène)
Analyse : $C_{23}H_{28}O_4N_2$: Cal % : N 7,07
Tr : 7,27

HEXAHYDROCHROMANNE 109

Dans un ballon de 250cc muni d'un décanteur à eau et d'un réfrigérant, on dispose 11g de diol 108, 100cc de benzène anhydre et une pastille d'acide paratoluènesulfonique. La solution est ensuite portée 12 heures au reflux. Après refroidissement, on lave une fois à la soude 5 % puis à l'eau. On sèche sur sulfate de sodium, chasse le solvant et distille.

Rendement : 7,7g (79 %)

$Eb_{16} = 80°$

IR (pur) : 1102, 1088, 1050 cm^{-1}

Analyse : $C_9H_{16}O$: Cal % : C 77,14 H 11,42

Tr : 77,39 10,92

CETALISATION DE L'ALDEHYDE 107 110

Dans un ballon de 500cc muni d'un décanteur à eau et d'un réfrigérant, on introduit 21g de cétone 107, 170cc de benzène anhydre, 9g de glycol éthylénique et une pastille d'acide paratoluènesulfonique. Après deux heures de reflux, on chasse le solvant et distille le cétal 110

Rendement : 24g (89 %)

$Eb_{18} = 170°$

IR (CCl_4) : 1708, 1132, 1122, 1108, 1070, 1028 cm^{-1}

D.N.P. (préparée en milieu pyridinique)

F = 132° (éther de pétrole-benzène)

Analyse : $C_{17}H_{22}O_6N_4$: Cal % : N 14,81

Tr : 15,34

- BIBLIOGRAPHIE -

(1) - P. KURTZ, Ann. Chem., 1960, 631, 21.

(2) - R. LESPIAU, Bull. Soc. Chim., 1095, 461.

(3) - M. BERTHET, Bull. Acad. Sci. Acad. Roy.Belg., 1941, 27, 212.

(4) - P. VAN DER STRAETEN et A. BRUYLANTS, Bull. Soc. Chim. Belg., 1957, 66, 345.

(5) - M.C. de WILDE-DELVAUX, Bull. Soc. Chim. Belg., 1957, 66, 590.

(6) - S. DUCHER, C.R. Acad. Sci., 1956, 242, 1897.

(7) - R. LESPIAU, Bull. Soc. Chim., 1923, 725.

(8) - R. LEGRAND, Bull. Soc. Chim. Belg., 1944, 53, 166.

(9) - F. JOHNSON, J.P. PANELLA et A.A. CARLSON, J. Org. Chem., 1962, 27, 2241.

(10) - A. VAN DORMAEL, Chem. Abstr., 1950, 44, 8324.

(11) - R. RAMBAUD, S. DUCHER et R. BOUDET, Bull. Soc. Chim., 1956, 1423.

(12) - G. BRAUN, J. Amer. Chem. Soc., 1930, 52, 3167.

(13) - R. RAMBAUD et M. BRINI-FRITZ, Bull. Soc. Chim. 1958, 1426.

(14) - R. RAMBAUD et A. BROCHE, Bull. Soc. Chim., 1959, 33.

(15) - R. VESSIERE, Bull. Soc. Chim., 1959, 1268.

(16) - A.I. VOGEL, Practical Organic Chemistry, p. 927.

(17) - K. ALDER et G. STEIN, Angew. Chem., 1937, 50, 510.

(18) - J.G. MARTIN et R.K. HILL, Chem. Rev., Rev., 1961, 61, 537.

(19) - O.DIELS et K. ALDER, Ann. Chem., 1929, 470, 62.

(20) - N. GREEN et M. BEROZA, J. Org. Chem., 1959, 24, 761.

(21) - J. KLEIN et G. LEVIN, J. Amer. Chem. Soc., 1958, 80, 1709.

(22) - S. HERMANEK et J. TROJANEK, Chem. listy, 1957, 51, 539. Chem. Abstr. 1957, 51, 10527.

(23) - E. BERNER et O. STEFFENSEN, Acta Chem. Scand., 1954, 8, 64. Chem. Abstr. 1955, 49, 2374.

(24) - S. CORSANO et L. PANIZZI, Ann. Chim. (Rome), 1958, 48, 1025. Chem. Abstr. 1959, 53, 10267.

(25) - C.D. VER NOOY et C.S. RONDESTVEDT, J. Amer. Chem. Soc., 1955, 77, 3583 et 4878.

(26) - S. BECKMANN, H. GEIGER et M. SCHABER-KIECHLE, Chem. Ber., 1959, 92, 2419.

(27) - J.G. DINWIDDIE et C.P McMANUS, J. Org. Chem., 1963, 28, 2416.

(28) - E.T. McBEE, C.G. HSU et C.W. ROBERTS, J. Amer. chem. Soc., 1956, 78, 3389.

(29) - E.T. McBEE, H.P. BRAENDLIN et A.Z. ZIELINSKI, J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 2109.

(30) - D.L. HUFFORD, D.S. TARBELL et T.R. KOSZALKA, J. Amer. Chem. Soc., 1952, 74, 3014.

(31) - E.R.H. JONES, G.H. MANSFIELD et M.C. WHITING, J. Chem. Soc, 1965, 4073.

(32) - F.W KAY et W.H. PERKIN, J. Chem. Soc., 1905, 87, 1068.

(33) - M. MOUSSERON, F. WINTERNITZ et R. JACQUIER, C.R. Acad. Sci., 1946, 223, 36.

(34) - M.A.P. BOWE, R.G.J. MILLER, J.B. ROSE et D.G.M. WOOD, J. Chem. Soc., 1960, 1541.

(35) - J.E. LADBURY et E.E. TURNER, J. Chem. Soc., 1954, 3885.

(36) - D.T. LONGONE et C.L. WARREN, J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 1507.

(37) - H.O. HOUSE, D.G. CARLSON, H. MULLER, A.W. NOLTES et C.D. SLATER, J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 2614.

(38) - H.O. HOUSE, H. BABAD, R.B. TOOTHILL et A.W. NOLTES, J. Org. Chem., 1962, 27, 4141.

(39) - A.V. SEMENOVSKII, V.A. SMIT et V.F. KUCHEROV, Izv. Akad. Nauk., 1963, 558.

(40) - L.A. PAQUETTE et A. NELSON, J. Org. Chem., 1962, 27, 2272.

(41) - R. RATOUIS et A. WILLEMART, C.R. Acad. Sci., 1951, 233, 1124.

(42) - E.W. BOUSQUET et W.A. LAZIER, Chem. Abstr., 1937, 31, 6674.

(43) - V. PARRINI, Grazz. Chim. Ital., 1957, 87, 1147.

(44) - O. DIELS et K. ALDER, Chem. Ber., 1929, 62, 1087.

(45) - A.C. COPE et E.C. HERRICK, J. Amer. CHem. Soc., 1950, 72, 984.

(46) - N.O. BRACE, J. Amer. Chem. Soc., 1955, 77, 4157.

(47) - M. MOUSSERON et M. GRANIER, Bull. Soc. Chim., 1960, 1421.

(48) - H. CHRISTOL, M. LEVY et Y. PIETRASANTA, Bull. Soc. Chim., sous presse - thèse M. LEVY, 1963, 64.

(49) - A.T. BLOMQUIST et J. WOLINSKY, J. Amer. Chem. Soc., 1957, 79, 6025.

(50) - S.F. BIRCH, R.A. DEAN et E.V. WHITEHEAD, J. Org. Chem., 1954, 19, 1449.

(51) - H.M. WALBORSKY, L. BARASH et T.C. DAVID, J. Org. Chem., 1961, 26, 4778.

(52) - D.C. AYRES [illegible] RAPHAEL [illegible] Chem. Soc., 1958, 1779.

(53) - G.A. HAGGIS et L.N. OWEN, J. Chem. Soc., 1953, 389.

(54) - J.W. COOK, C.L. HEWETT et C.A. LAWRENCE, J. Chem. Soc., 1963, 71.

(55) - O. DIELS et K. ALDER, Ann. Chem., 1928, 460, 98.

(56) - K. ALDER et W. ROTH, Chem. Ber., 1954, 87, 161.

(57) - C.F. CULBERSON, J.H. SEWARD et P. WILDER, J. Amer. Chem. Soc., 1960, 82, 2541.

(58) - R. GREWE, A. HEINKE et C. SOMER, Chem. Ber., 1956, 89, 1978.

(59) - H. CHRISTOL et M. LEVY. Bull. Soc. Chim., 1964, 3046.

(60) - H.B. HENBEST et B. NICHOLLS, J. Chem. Soc., 1959, 221.

(61) - P. WILDER et A. WINSTON, J. Amer. Chem. Soc., 1955, 77, 5598.

(62) - J.A. BERSON et W.M. JONES, J. Org. Chem., 1956, 21, 1325.

(63) - A. DUNET, R. RATOUIS, P. CADIOT, et A. WILLEMART, Bull. Soc. Chim., 1956, 906.

(64) - L.M. RICE et C.H. GROGAN, J. Org. Chem., 1955, 20, 1687.

(65) - B. WOJCIK et H. ADKINS, J. Amer. Chem. Soc., 1934, 56, 2419.

(66) - H.K.HALL, J. Amer. Chem. Soc., 1958, 80, 6412.

(67) - SIRCAR, J. Chem. Soc., 1929, 1252.

(68) - W. HUCKELL et H. MULLER, Chem. Ber., 1931, 64, 1981.

(69) - G.E. FICKEN, H. FRANCE et R.P. LINSTEAD, J. Chem. Soc., 1954, 3730.

(70) - S.M. Mc ELVAIN et D.C. REMY, J. Amer. Chem. Soc., 1962, 82, 3960.

(71) - V.G. YASHUNSKII, A.P. TERENT'EV et Ya.G. NEKHLIN, Zhur. Obsh. Khim., 1956, 26, 723.

(72) - Chemistry of Carbon Compounds-IV A. Hétérocyclic Compounds p. 654. Edited by E.H. RODD. Elservier Publishnig Company 1956.

(73) - R. FRIEDEL et M. ORCHIN, Ultraviolet Spectra of Aromatic Compounds.

(74) - H.A. BRUSON et T.W. RIENER, Chem. Abstr., 1948, 42, 5471.

(75) - H.B. HENBEST et B. NICHOLLS, J. Chem. Soc., 1959, 227.

(76) - T.W. FINDLEY, D. SWERN et J.T. SCANLAN, J. Amer. Chem. Soc., 1945, 67, 412.

(77) - J. FALBE et F. KORTE, Chem. Ber., 1963, 96, 919.

(78) - M.E. ALI et L.N. OWEN, J. Chem. Soc., 1958, 1066.

(79) - M.E. ALI et L.N. OWEN, J. CHem. Soc., 1958, 2219.

(80) - H.B. HENBEST, M. SMITH et A. THOMAS, J. Chem. Soc., 1958, 3293.

(81) - R. GREWE et H.W. HERBERG, Chem. Ber., 1959, 92, 1195.

(82) - H. KWART et T. TAKESHITA, J. Org. Chem., 1963, 28, 670.

(83) - J. MEINWALD, H. NOZAKI et G.A. WILEY. J. Amer. Chem. Soc., 1957, 79, 5579.

(84) - E. CRUNDWELL et W. TEMPLETON, J. Chem. Soc., 1964, 1400.

(85) - M. MOUSSERON, R. JACQUIER et H. CHRISTOL, Bull. Soc. Chim., 1957, 346.

(86) - C.W. SMITH, D.G. NORTON et S.A. BALLARD, J. Amer. Chem. Soc., 1951, 73, 5273.

(87) - W.S. EMERSON, G.H. BIRUM et R.I. LONGLEY, J. Amer. Chem. Soc., 1953, 75, 1312.

(88) - C.W. SMITH, D.G. NORTON et S.A. BALLARD, J. Amer. Chem. Soc., 1951, 73, 5270.

(89) - A.F. THOMAS et M. STOLL, Chem. Ind., 1963, 1491.

(90) - I.J. BOROWITZ et G. GONIS, Tetrahedron Letters., 1964, 1151.

(91) - H. BOHME, H.J. BOHN, I. HENNING et A. SCHARF, Ann. Chem., 1961, 642, 49.

(92) - J. COLONGE, J. DREUX et M. THIERS, Bull. Soc. Chim., 1959, 370.

(93) - J. COLONGE, J. DREUX et M. THIERS, Bull. Soc. Chim., 1959, 1459.

(94) - P.L. de BENNEVILLE et R. CONNOR, J. Amer. Chem. Soc., 1940, 62, 283.

(95) - A.K. MACBETH, J.A. MILLS et D.H. SIMMONDS, J. Chem. Soc., 1949, 1011.

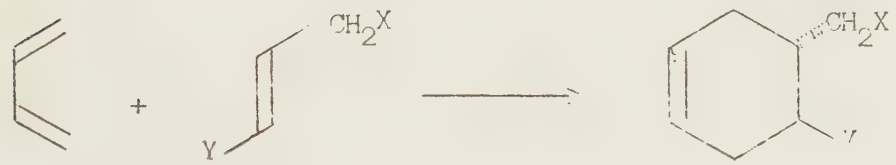
(96) - J.S. MEEK et J.M. RAGSDALE, J. Amer. Chem. Soc., 1948, 70, 2502.

(97) - F.V. BRUTCHER et D.D. ROBENFELD, J. Org. Chem., 1964, 29, 3154.

(98) - I.N. NAZAROV et V.F. KUCHEROV, Izv. Akad. Nauk, 1954, 329.

RESUME .. CONCLUSION

Notre travail porte sur la réaction de condensation dièniques de nitriles et esters crotoniques γ-substitués et sur l'étude de la réactivité des composés d'addition obtenus. Le nitrile γ-chloro β-hydroxybutyrique est à l'origine de la préparation des dérivés crotoniques que nous avons utilisés. Il nous a fourni les esters et nitriles 1 à 6 qui, condensés avec la butadiène au cours d'une réaction de Diels-Alder, ont conduit aux composés d'addition 7 à 12:

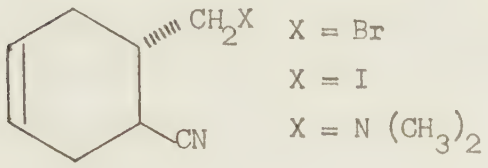


1-6 7-12

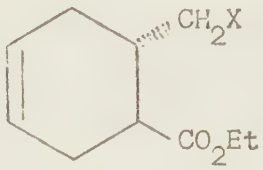
1 et 7. X = Cl , Y = CN
2 et 8. X = Cl , Y = CO_2Et
3 et 9. X = Br , Y = CO_2Et
4 et 10. X = OAc, Y = CN
5 et 11. X = OH , Y = CN
6 et 12. X = CN , Y = CN

Par application du principe de cis addition et au moyen de quelques réactions de substitution simples ne modifiant pas la stéréochimie des composés 7 à 12, nous avons prouvé la structure trans

de ces derniers. D'autres réactions de substitution nous ont permis ensuite de préparer les composés cyclohexéniques disubstitués suivants :



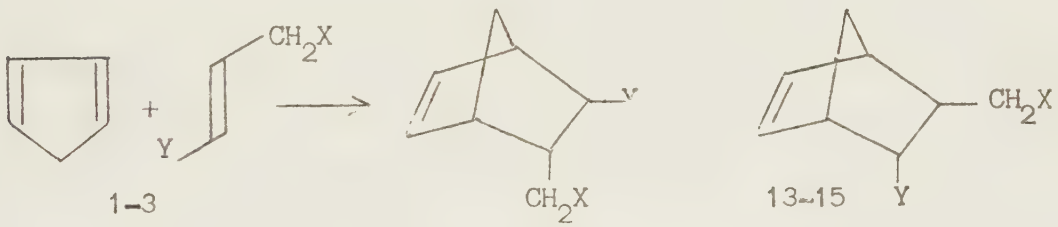
X = Br
X = I
X = N $(CH_3)_2$



X = I
X = OAc
X = $N(CH_3)_2$

Les homologues saturés des produits d'addition et de substitution ont été préparés et leur stéréochimie a été étudiée.

Les nitriles et esters crotoniques γ-substitués 1 à 3 ont de même été condensés avec le cyclopentadiène. On obtient ainsi un mélange des produits trans 13 à 15 :



1 et 13, X = Cl , Y = CN
2 et 14, X = Cl , Y = CO_2Et
3 et 15, X = Br , Y = CO_2Et

Nous nous sommes attachés à séparer ces isomères pour les caractériser. Le fractionnement est réalisé en deux temps :

- l'hydrolyse par l'eau oxygénée en milieu alcalin des nitriles 13 donne les amides correspondants que l'on peut séparer.
- l'hydrolyse ménagée des esters 14, suivie de la réaction d'iodolactonisation, permet d'isoler les acides isomères correspon-

dants dont les amides identifient les nitriles 13. Une technique de fractionnement identique a été utilisée à partir des esters 15.

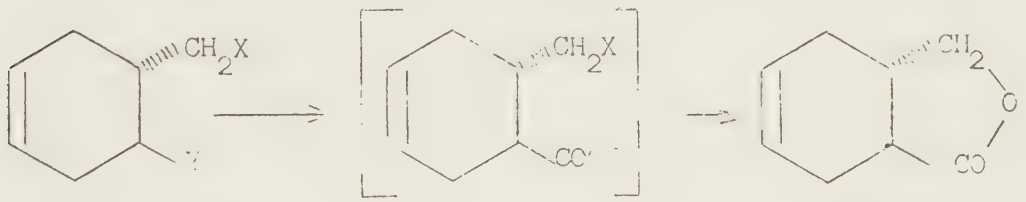
L'intérêt principal de ce travail a été de souligner l'orientation préférentielle de l'addition. Les mélanges de composés trans 13 à 15 contiennent de 75 à 90 % d'isomère possèdant le groupe halométhyle en position endo.

*

* *

Nous nous sommes ensuite attachés à l'étude de la réactivité des composés cyclohexéniques et bicyclo (2,2,1) hepténiques disubstitués. Nous avons pu ainsi établir une suite de réactions d'hétérocyclisation intervenant au cours de l'hydrolyse ou de la réduction des fonctions nitrile et ester.

1. L'hydrolyse basique des nitriles 7 et 11 et l'hydrolyse acide des esters 8 et 9 ont régulièrement abouti au même produit de cyclisation, le Δ-4 tétrahydrophtalide trans 16.



16

Si dans le premier cas, l'acide intermédiaire n'a pu être isolé, l'hydrolyse acide de l'ester 8 fournit cependant l'acide correspondant, seul acide dont la lactonisation n'ait pas été instantanée.

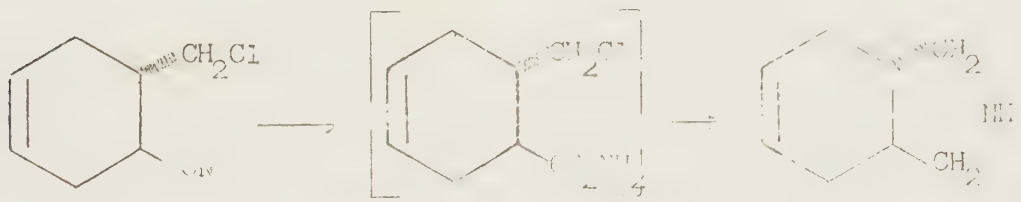
Afin de prouver la configuration trans de la lactone 16, nous

avons étudié sa synthèse par réduction partielle de l'anhydride correspondant.

16

Mais certaines imprécisions apparaissant dans la littérature à ce sujet ont exigé d'approfondir ce travail en réalisant simultanément la réduction des anhydrides Δ-4 tétrahydrophtaliques cis et trans et de leurs homologues saturés. Nous avons ainsi préparé et caractérisé les Δ-4 tétrahydro- et hexahydrophtalides cis et trans, accompagnés des Δ-4 tétrahydro- et hexahydrophtalannes correspondants. Une étude identique a été ensuite réalisée sur un anhydride de la série bicyclo (2,2,1) hepténique. Nous avons enfin soumis à la réaction de Friedel et Crafts les hexahydrophtalides cis et trans et obtenu dans les deux cas l'hexahydro-1,2,3,4,11,12 anthrone trans.

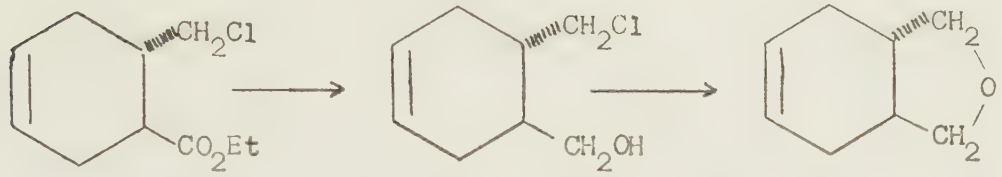
2. En second lieu, nous avons étudié la réduction des nitriles et esters par l'hydrure d'aluminium et de lithium. Là encore, nous avons obtenu des produits d'hétérocyclisation. Ainsi la réduction



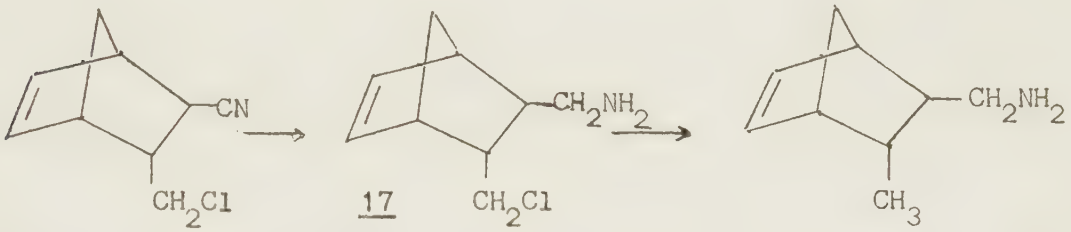
7

du nitrile 7 fournit la Δ-4 tétrahydroisoindoline trans, la chloramine intermédiaire n'étant pas isolable. Comparativement, la ré-

duction de l'ester 8 fournit le △ -4 tétrahydrophtalanne trans mais le chloroalcool intermédiaire a été isolé et caractérisé.



En série bicyclo (2,2,1) hepténique, il n'est apparu aucune réaction d'hétérocyclisation. La réduction des esters 14 conduit au mélange d'alcools endo et exo non fractionnable. Par contre la réduction sélective des nitriles 13 fournit un mélange d'amines séparables par recristallisation fractionnée des chlorhydrates.



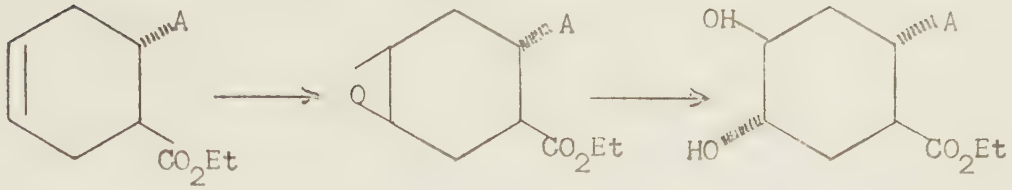
17

Nous avons pu isoler ainsi l'amine exo 17, la plus abondante dans le mélange, et nous l'avons réduite ensuite en l'amine méthylée 18.

3. Enfin nous avons envisagé une réaction d'hétérocyclisation particulière : l'époxydation. Cette réaction a été appliquée simultanément au △ -3 cyclohexène carboxylate d'éthyle 19 et à son homologue chlorométhylé, l'ester 8. Nous avons isolé les époxydes correspondants et leurs produits d'ouverture, les diols 20 et 21.

L'étude des spectre IR et des produits d'hydrolyse des diols

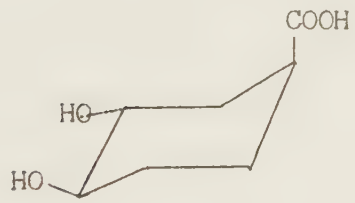
20 et 21 a permis de préciser leur stéréochimie. L'hydrolyse du



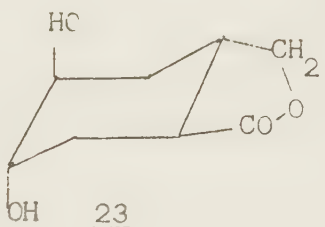
19 . A = H
8 . A = CH_2Cl

20 . A = H
21 . A = CH_2Cl

composé 20 a fourni l'acide-diol possèdant la configuration 22 à hydroyxles équatoriaux et carboxyle axial. Par contre, l'ester 8 présentait déjà ses deux substituants, CO_2Et et CH_2Cl, en position préférentielle diéquatoriale. Aussi l'hydrolyse de l'ester-diol 21 a fourni comme produit de cyclisation la lactone-diol 23, à hydroxyles axiaux.



22



23

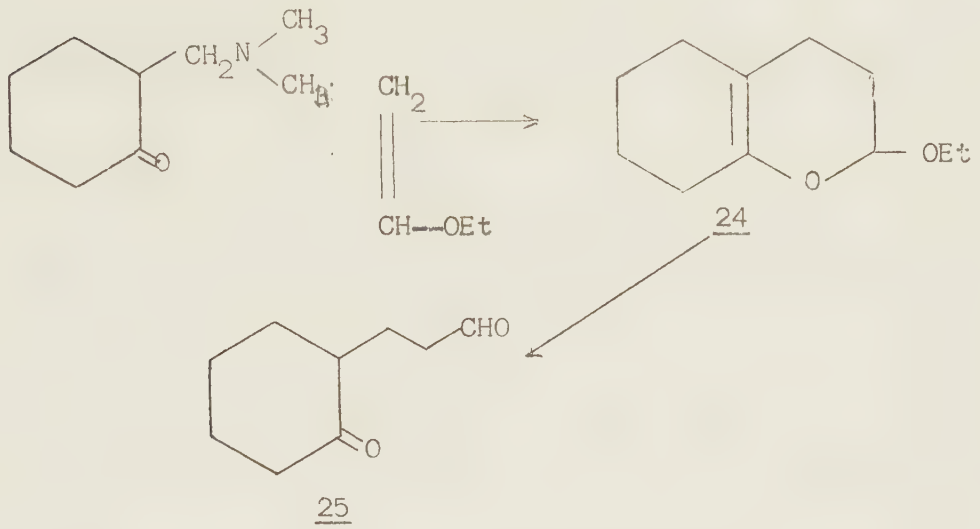
Nous avons complété cette étude par la préparation de quelques époxydes en série bicyclo (2,2,1) hepténique.

*

* *

En dernier lieu, nous avons proposé une réaction de condensation diénique ouvrant la voie à une nouvelle série de composés cyclohexaniques disubstitués. On sait en effet que si les α-méthylène cétones sont de bons diénophiles, elles sont également suscep-

tibles de réagir comme diènes. Cette réaction a été éprouvée par condensation de la base de Mannich de la cyclohexanone avec l'éthyl-vinyléther. On obtient ainsi l'éthoxy-2 tétrahydro-5,6,7,8 chromanne 24 caractérisé par ses spectres IR. UV et RMN. Cette réaction



présente un intérêt pratique important car elle constitue une voie d'accès aux produits cyclohexaniques bifonctionnels. En effet le cycle dihydropyrannique s'ouvre en milieu acide en donnant le δ-cétoaldehyde 25, composé à partir duquel il est possible de réaliser quelques réactions sélectives en jouant sur la réactivité plus grande de la fonction aldehyde par rapport à la fonction cétone.

TABLE DES MATIERES

Pages

INTRODUCTION 1

CHAPITRE PREMIER

Composés Δ-4 cyclohexéniques disubstitués en 1,2 - Composés Δ-5 bicyclo (2,2,1) hepténiques disubstitués en 2,3.

I - Synthèse des nitriles et esters crotoniques γ-substitués 3

II - Réaction de Diels entre les nitriles et esters crotoniques et le butadiène 9

III - Réaction de Diels entre les nitriles et esters crotoniques et le cyclopentadiène 21

CHAPITRE II

Réactions d'hétérocyclisation.

I - Hétérocyclisation par hydrolyse 34

II - Hétérocyclisation par réduction 51

III - Epoxydation 65

IV - Condensation de la base de Mannich de la cyclohexanone et de l'éthylvinyléther 73

PARTIE EXPERIMENTALE

Chapitre I 81
Chapitre II 120
BIBLIOGRAPHIE 163
RESUME 169

DEUXIEME THESE :

Propositions données par la Faculté

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 1965
Le Recteur
de l'Académie de Montpellier
C. RICHARD

Vu et approuvé :
Montpellier, le 1965
Le Doyen
de la Faculté des Sciences
B. CHARLES